Р. Ю. ИЛЬЮЧЕНОК

ФАРМАКОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ И ПАМЯТИ



АКАДЕМИЯ НАУК СССР · СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ

Р. Ю. ИЛЬЮЧЕНОК

ФАРМАКОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ И ПАМЯТИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА» · СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НОВОСИБИРСК · 1972

УДК 612.821.6

В монографии дан обзор мировой литературы и анализ влияния разных групп фармакологических веществ на поведение и различные стадии памяти. Приведены оригинальные данные об участии центральных холинергических структур в механизмах эмоционального поведения и памяти. Рассматривается роль в регуляции процесса формирования памяти лимбической и восходящей ретикулярной активирующей систем.

Книга рассчитана на физиологов, фармакологов, психиатров, нейрологов, психологов, а также студентов университетов и медицинских институтов.

2-10-2
314-1971 (II)

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Знание характера изменений высшей нервной деятельности (ВНД) при действии фармакологических веществ позволяет не только лучше понять механизм их действия, уточнить и расширить показания к применению их в практике, но и выявить возможность и пределы использования этих веществ при изучении нейрохимических механизмов мозга, в частности поведения и памяти.

Способность регистрировать опыт жизни, хранить след памяти и менять свое поведение в соответствии с приобретенным опытом — важнейшие факторы приспособления живых существ к меняющимся условиям внешней среды.

Феномен памяти включает процесс прохождения информации с момента поступления в мозг через отбор для запоминания, механизмы ее хранения и воспроизведения до возвращения ее во внешний мир в виде поведения животных. Изменение памяти при действии веществ может зависеть от влияния на любую из этих стадий. Но необходимо дифференцировать эффекты веществ непосредственно на память от эффектов их на ее проявление в виде внешнего поведения животного.

Прогрессу в изучении памяти способствовали работы И. П. Павлова и его школы, которые позволили использовать в качестве индикатора памяти условные рефлексы. Число работ по изучению влияния веществ на условные рефлексы превышает тысячу, но в них в основном изучалось влияние веществ уже на прочно выработанные условные рефлексы. Во многих случаях исполнение условных рефлексов нарушалось, но при этом процессы памяти не затрагивались, так как через определенный промежуток времени, когда эффект ве-

щества проходил, условные рефлексы полностью восстанавливались.

Почти любое нейротропное вещество в определенной дозе изменяет условные рефлексы. Этот строго объективный метод наиболее чувствителен для выявления изменения деятельности центральной нервной системы (ЦНС). Зависимость изменений условных рефлексов от влияния нейротропных веществ на корковые нейроны определяется характером взаимодействия их с соответствующими хеморецепторами корковых нейронов синаптического или несинаптического типа или вмешательством в биохимизм этих нейронов. Определенный вклад в картину изменений ВНД при действии нейротропных веществ вносит и активность подкорковых образований, особенно тех, где богата хеморецепция — ствол мозга, гипоталамус, структуры лимбической системы и др. При действии веществ изменения ВНД являются следствием влияния их именно на подкорковые образования.

На основе взаимодействия фармакологических веществ с определенными биохимическими реактивными структурами проводится их биохимическая классификация. Однако биохимические аспекты действия известны лишь для некоторых групп фармакологических соединений, поэтому провести четкую биохимическую классификацию для всех веществ не представляется возможным. Наиболее последовательно проведена классификация в отношении веществ, влияющих на холино-, андрено- и серотонинореактивные структуры и на обмен соответствующих аминов. На наш взгляд, изменения ВНД при действии этих веществ целесообразно рассматривать в таком же плане, потому что фармакологические вещества в последние годы применяются для анализа нейрохимических механизмов мозга именно с целью возбуждения и блокады этих центральных хемореактивных структур. При использовании же других классификаций, в основе которых лежат данные клинического применения, вещества, обладающие одинаковым действием на хеморецепторы или метаболизм биогенных веществ, могут попасть в различные группы. Особо приходится рассматривать снотворные и наркотические вещества, биохимический аспект действия которых не известен, а также другие нейротропные вещества, механизм действия которых вообще мало изучен, но они применяются в лечебной практике и в экспериментах при изучении мозга. Помимо обширной литературы об изменении условных рефлексов при действии нейротропных веществ имеется много данных и об изменении общего поведения и эмоциональных реакций животных, которые целесообразно привести в данной работе. Очень кратко описыва-

ются изменения поведения у людей и лекарственные психозы. Подробно этот вопрос рассматривается в специальной литературе (Буторин, 1963; Столяров, 1964; Авруцкий, 1964; Summerfield, 1964; Shepherd, Rodnight, 1968; Трауготт и др., 1968; Барков и др., 1970).

Анализ эффектов фармакологических веществ на поведение и память весьма сложен. Характер действия зависит не только от дозы, вида и типологических особенностей животного, но и от времени введения вещества по отношению к моменту выработки реакции. В I разделе книги основное внимание уделено действию веществ на уже сформированное поведение, на выработанные условные рефлексы. В этих случаях тестирование реакции проводится на фоне действия вещества.

Но и при действии фармакологических веществ на выработанные условные рефлексы трудно определить, обусловлен ли их эффект нарушением соответствующего поведения и его проявления или изменением воспроизведения следа памяти, ибо одна из важнейших особенностей интегрированной деятельности мозга — способность изменять свое поведение согласно приобретенному опыту. При выработке условных рефлексов на фоне действия веществ трудно выявить, связан ли эффект с влиянием вещества на регистрацию и последующую консолидацию памяти или с изменением характера мотивации и соответствующего поведения, поэтому действие веществ на выработку условных рефлексов частично анализируется как в I, так и во II разделе.

Во II разделе рассматривается влияние вещества на процессы формирования следа памяти. Основной метод изучения влияния фармакологических веществ на память — анализ их действия в различные сроки после обучения при тестировании реакции без вещества. В этих условиях исключается влияние вещества непосредственно на поведенческую реакцию, ибо в момент ее проявления организм свободен от его действия.

Возможно, для стройности изложения имело смысл вначале показать влияние веществ на выработку условных рефлексов, затем на процессы формирования и, наконец, на воспроизведение следа памяти и проявление реакций. Но это можно было бы сделать при условии, что для большинства нейротропных веществ имеются соответствующие данные. Кроме того, все нейротропные вещества в определенных дозах изменяют ВНД, но далеко не все влияют на формирование следа памяти. Поэтому нам казалось более целесообразным вначале привести данные об изменении ВНД при дейст-

вии нейротропных веществ и лишь затем рассматривать вопрос об их влиянии на процессы формирования следа памяти.

Подобное деление материала по разделам, конечно, условно, но, на наш взгляд, в большой степени отражает современное состояние проблемы фармакологии поведения и памяти.

Автор с удовольствием приносит благодарность за большую помощь в работе при написании монографии всему коллективу лаборатории нейрофизиологии и фармакологии поведения Института физиологии СО АН СССР.

ФАРМАКОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ РАЗДЕЛ I

ГЛАВА I

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ МОЗГА

Холинорецепторы тканей делят на мускариночувствительные (М-холинореактивные), которые избирательно чувствительны к мускарину, и никотиночувствительные (Н-холинореактивные) — избирательно чувствительные к никотину. Это деление принято и для холинорецепторов мозга.

АЦЕТИЛХОЛИН И КАРБАХОЛИН

Ацетилхолин и близкий к нему по химическому строению карбахолин возбуждают как мускариночувствительные, так и никотиночувствительные рецепторы.

Данные о влиянии ацетилхолина на ВНД при системных введениях в вену (в/в), под кожу (п/к), в мышцу (в/м), в брюшину (в/бр) разноречивы. Еще в первых исследованиях (Кузьменко, 1938; Гальперин, 1952) было выявлено, что ацетилхолин вызывает торможение условных рефлексов, которое еще значительнее при предварительном введении 0,25 мг эзерина. При действии 0,5 мг/кг карбахолина выпадают двигательные условные рефлексы и нарушаются силовые отношения в коре мозга (Купалов, Селиванова, 1966).

В то же время имеются данные, что однократное введение ацетилхолина собакам повышает условные рефлексы на длительное время (Frelle, Gantt, 1944). Исчезновение дифференцировки, облегчение процесса угашения положительных условных рефлексов при введении 0,035—0,75 мг/кг ацетилхолина п/к с добавлением 0,1 мг/кг эзерина наблюдала А. Г. Изергина (1949), изучавшая влияние ацетилхолина на условнорефлекторную деятельность белых крыс по двигательно-пищевой

методике. 1,5 мг/кг ацетилхолина также с добавлением 0,1 мг/кг эзерина вызывает значительное усиление в основном процессов внутреннего торможения в течение 3—5 ч с последующим восстановлением, длившимся около 2 недель. Фазность действия ацетилхолина отмечена и другими исследователями (Наумов, 1948; Сметанкин, 1957; Федорович, 1957; и др.): вначале наблюдается повышение уровня условных рефлексов, затем снижение и в последующем — постепенная нормализация условнорефлекторной деятельности. Первую фазу возбуждения Г. И. Федорович (1957) рассматривает как результат ослабления тормозного процесса. Многократное (15 дней) введение ацетилхолина постепенно снижает условные рефлексы и растормаживает дифференцировки. То же наблюдается и при угнетении образования ацетилхолина у собак в условиях депанкреатизации; нарушения условнорефлекторной деятельности не развивались, если животным вводился ацетилхолин (Волкова, 1959).

Однако анализ эффектов действия ацетилхолина на корковые процессы при системных введениях затруднен, так как ацетилхолин, будучи четвертичным аммониевым соединением, плохо проходит гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), но в то же время оказывает сильное периферическое действие. Лучше проявляются центральные эффекты при прямом введении ацетилхолина в желудочки и различные участки мозга. Правда, в большинстве работ исследовались очень большие дозы ацетилхолина, по существу изучалось токсическое действие вещества.

Многие авторы (см. обзоры Longo, 1966б; Haranath и др., 1967) при введении ацетилхолина в желудочки мозга отмечали развитие сонливости и состояния, близкого к ступору, некоторые— повышение возбудимости и нарушение координации движений (Palmer, 1959; Trączyk, 1959; Wada, 1962; Myers, Yaksh, 1968). Г. Н. Кассиль (1965) отмечает общее возбуждение животных, тревогу, страх, двигательное беспокойство, дрожь, повышение возбудимости коры, подергивание мышц, чесательный рефлекс, принюхивание.

Следует отметить, что сходные изменения поведения наблюдаются при введении в желудочки мозга антихолинэстеразных веществ, адреналина, серотонина, бульбокапнина и т. д., что, вероятно, связано с высокой фармакологической чувствительностью хеморецепторов полости желудочка (Feldberg, 1957; Winterstein, 1961).

Не меньший интерес представляют данные, полученные при введении ацетилхолина и карбахолина непосредственно в ядерные образования мозга (Калюжный, 1962; Grossman,

1966; Sepinwall, 1966, 1969; Margules, Stein, 1969; Goddard, 1969). Однако результаты подобных исследований также неоднозначны.

Л. В. Калюжный (1962) при введении карбахолина в задний гипоталамус кролика наблюдал улучшение как пищевых, так и оборонительных условных рефлексов в опытах с их раздельной выработкой. Если у животного вырабатывались оба вида реакций, карбахолин улучшал пищевые условные рефлексы и тормозил оборонительные. Введение кристаллического карбахола в хвостатое ядро (Stevens и др., 1961) вызывало у большинства кошек в течение 4—24 ч исчезновение условной оборонительной реакции прыжка через барьер, безусловные рефлексы при этом не нарушались. Торможение условных и сохранение безусловных пищевых рефлексов у кошек также отмечено при введении 0,5—4 мкг карбахола в хвостатое ядро, в вентролатеральное ядро таламуса и окружающие структуры, введение 4—10 мкг затормаживало и безусловные реакции, животные становились агрессивными (Hull и др., 1967).

Детальное изучение изменений поведения при локальных введениях ацетилхолина в различные ядерные образования мозга было проведено Гроссманом (Grossman, 1964, 1966), однократное введение ацетилхолина в височную долю вызывало изменение эмоционального состояния — кошки делались злобными. Введение ацетилхолина крысам в область перегородки блокировало условную реакцию страха, она не вырабатывалась даже при многих сотнях сочетаний. Нарушения характерны именно для условнорефлекторной деятельности, так как безусловная реакция проявляется в полном объеме. Введение ацетилхолина в ретикулярные ядра и ядра средней линии таламуса замедляет выработку и тормозит все приобретенные условные пищевые и оборонительные реакции при сохранении безусловных, введение же в каудальные отделы ретикулярной формации (РФ) повышает уровень реактивности, вызывает общее снижение порога всех форм сенсорной стимуляции и улучшает выработку условной реакции избегания.

Карбахолин, введенный в ядра средней линии таламуса, вызывает снижение исследовательской активности и скорости пищевой условной реакции нажима на рычаг, ухудшение выработки условной оборонительной реакции, но не влияет на выработанную реакцию, введение в ретикулярные ядра таламуса вызывает резкое ухудшение как выработки, так и осуществления оборонительного условного рефлекса перебежки в другую половину камеры, но не ускоряет выработку услов-

ной реакции нажима на рычаг и улучшает ее выполнение. Вероятно, медиальные и латеральные неспецифические ядра таламуса имеют различные функции. Холинергические механизмы дорсолатеральных ядер, возможно, являются частью нервного цикла, связанного с выработкой, хранением и воспроизведением следа памяти; ядра средней линии больше связаны с неспецифической активацией и могут оказывать тормозное влияние.

Холинергическая стимуляция мезенцефалической РФ крыс карбахолом ухудшала выработку и осуществление различных пищевых и оборонительных условных рефлексов. Первая или относительно редкая холинергическая стимуляция вызывает больший эффект, чем ежедневные введения, отмечена быстрая адаптация к повторной стимуляции (Grossman, 1966; Grossman S., Grossman L., 1966). При повторном введении через 24 ч эффект резко меняется: условные оборонительные реакции повышаются — животные становятся более тревожными. Гроссман предполагает, что начальная аппликация карбахола вызывает сильное и длительное возбуждение нейронов в непосредственном соседстве с канюлей, вследствие чего могут возникнуть судороги и произойти функциональное «сечение». Противоположный эффект повторной стимуляции является следствием или постепенной «адаптации», или полного истощения и ареактивности этих нейронов, что позволяет субмаксимально возбудиться нейронам, существенно удаленным от места инъекций и получавшим сравнительно слабую концентрацию вещества. В другой работе (Grossman, 1968) при микроинъекции 2—8 мкг ацетилхолина и 1—8 мкг карбахола в мезенцефалическую РФ отмечено резкое увеличение эмоциональных реакций на все виды сенсорного раздражения; раздражения умеренной силы вызывали реакцию испуга, негасавшую при повторных раздражениях, в новой обстановке животные испытывали эмоциональную реакцию страха. Введение крысам 1,5 мкг карбахола за 5 мин до опыта в течение 10 дней при низком уровне безусловного подкрепления ускоряло выработку условной реакции активного избегания, при интенсивном болевом подкреплении ухудшало выработку реакции, возможно, вследствие появления интенсивной эмоциональной реакции. Ранее выработанные условные оборонительные реакции тормозились, причем максимальный эффект отмечен при наибольшей силе безусловного подкрепления. Исследование порогов болевого раздражения показало, что карбахол существенно не влияет на пороговую величину тока, вызывающую движения животного, но заметно снижает пороги отрицательных эмоциональных реакций.

Интересные данные дает сопоставление поведенческих эффектов локального введения карбахола и электрической стимуляции одних и тех же точек мозга (Baxter, 1967). Электрораздражение лишь некоторых точек гипоталамуса кошек вызывало эмоциональную реакцию — шипение, рычание, пилоэрекцию, направленные атаки при приближении экспериментатора и при нападении на мышей. Карбахол (25 мкг) вызывал одинаковую эмоциональную реакцию (шипение, рычание и отход в угол при приближении экспериментатора и при виде мыши) при введении в любую область гипоталамуса. Агрессивное поведение не вызывалось даже большими дозами (40 мкг) карбахола. Различной степени генерализованную эмоциональную реакцию страха у кошек наблюдал Миерс (Myers, 1964) при введении в различные точки гипоталамуса 5—10 мкг карбахолина, но при повышении дозы до 25—50 мкг он наблюдал реакцию агрессии. Агрессивное поведение у кошек с сопутствующим возбуждением симпатических центров (пилоэрекция, мидриаз, учащение дыхания, тахикардия) отмечено при введении больших доз ацетилхолина (200—300 мкг) в вентральную часть переднего и центрального гипоталамуса (Алликметс и др., 1968; Вахинг, Алликметс, 1970), у крыс — даже при введении 3—10 мкг карбахола в вентромедиальный гипоталамус (Bandler, 1970). Появление агрессивной реакции (убийство мышей) наблюдалось при введении кристаллов карбахола крысам в латеральный гипоталамус (Smith и др., 1970). Электростимуляция миндалевидного комплекса и гиппокампа вызывает лишь подергивание лицевых мышц, жевательные движения, поворот головы. Введение в миндалину 25 мкг и в гиппокамп 40 мкг карбахола вызывает шипение, рычание, пилоэрекцию, отход от экспериментатора. Латентный период эмоциональной реакции при введении карбахола в гипоталамус, миндалины и гиппокамп составлял 15—30 мин, а при введении в третий желудочек 10 мкг карбахолина уже через 4 мин развивалась интенсивная эмоциональная реакция (постоянное шипение, ворчание, непрерывное хождение по комнате), электростимуляция же этой области не вызывала никакой реакции (Baxter, 1967).

Объяснить подобные расхождения эффектов электрической и химической стимуляции весьма трудно. Возможно и справедливо предположение (Baxter, 1967), что при внутриструктурном введении карбахола происходит диффузия в систему желудочков и активируются некоторые общие системные механизмы мозга. В пользу такого предположения свидетельствует большой латентный период эмоциональной реакции при внутриструктурном введении вещества и малый — при внут-

рижелудочковом, а также невозможность вызвать реакцию электростимуляцией. Меньше аргументов в пользу предположения, что поведенческие эффекты в силу различий функции тела клетки в данной области и аксона, проходящего через нее, зависят от места приложения химической и электрической стимуляции: карбахол возбуждает синаптическую мембрану в области кончика хемитрода, а электроток стимулирует аксон, проходящий через эту область.

Нет единого мнения и в отношении влияния ацетилхолина и карбахолина на пищевое поведение даже при непосредственном введении веществ в различные области мозга. Так, в опытах на кроликах, карбахол, введенный в латеральный гипоталамус, значительно повышает потребление пищи (Sommer и др., 1967), в экспериментах на обезьянах (Myers, Sharpe, 1968; Sharpe, Myers, 1969; Myers, 1969) ацетилхолин и карбахол, введенные в переднепреоптическую область, латеральный гипоталамус, zona incerta, ростральную часть покрышки, перивентрикулярное серое вещество, не влияют на потребление пищи и воды, а с повышением дозы блокируют потребление, которое снимается введением атропина в те же области. Делается вывод, что ацетилхолин можно исключить из возможных медиаторов пищевого поведения.

Относительно поведения, мотивированного жаждой, известно, что холинергическая стимуляция различных структур лимбической системы (латеральный гипоталамус, дорсальный гиппокамп, перегородка, преоптическая зона, поясная извилина, мамилярные тела) ацетилхолином (Grossman, 1966; Ониани, Абзианидзе, 1969) или карбахолином (Levitt, Fisher, 1967; Singer, Montgomery, 1969; Bandler, 1969; Levitt, Boley, 1970) вызывает увеличение употребления воды. Этот стимулирующий эффект холинергических веществ есть результат возбуждения мускариновых холинергических структур, так как аналогичный эффект вызывает введение в мозг мускарина, а не никотина (Stein, Seifter, 1962; Grossman, 1969 a). Одновременное введение в кортикальное ядро миндалины карбахолина усиливает, а атропина — полностью устраняет эффект гипоталамической карбахолиновой стимуляции. Предполагается, что структуры миндалевидного комплекса оказывают модулярное влияние на поведение, контролируемое гипоталамической системой (Singer, Montgomery, 1969).

Разноречивость полученных данных о влиянии ацетилхолина на поведение объясняется характерными особенностями самого ацетилхолина, которые затрудняют как изучение изменений поведения, так и объяснение механизма этого действия. Ацетилхолин в организме очень быстро разрушается ацетил-

холинэстеразой, поэтому длительность изменений поведения после введения ацетилхолина вряд ли можно объяснить прямым эффектом действия ацетилхолина на нейроны. Кроме того, в данных исследованиях очень трудно отдифференцировать вторичные изменения, наступающие вследствие сильного периферического эффекта ацетилхолина, от его прямого влияния на ЦНС.

Для изучения действия ацетилхолина на ВНД с успехом используется другой путь — введение веществ, угнетающих ацетилхолинэстеразу — фермента, гидролизующего ацетилхолин.

АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Угнетение ацетилхолинэстеразы антихолинэстеразными веществами предохраняет ацетилхолин от разрушения и ведет к его накоплению. Этим путем можно изучать активность эндогенного ацетилхолина, а следовательно, и эффекты возбуждения мускариновых и никотиновых холинорецепторов.

Большинство исследований посвящено изучению поведения при введении антихолинэстеразных веществ в желудочки мозга. Так, введение 0,5 мг эзерина (физостигмина) вызывает повышение возбудимости, нарушение координации движений, дрожание, маятникообразные движения головы, билатеральный птоз, слюно- и слезотечение (Palmer, 1959), развитие кататонического ступора (Feldberg, 1957). Аналогичные наблюдения проведены при введении диизопропилфторфосфата (ДФФ) в различные отделы мозга кролика (White, 1956), пиридостигмина в мозговую цистерну (Reitter, 1957), прозерина в боковой желудочек мозга собаки (Traczyk, 1959). Изменения поведения при введении фосфорорганических антихолинэстеразных веществ детально проанализированы К. С. Шадурским (1957, 1959), С. Н. Голиковым и В. И. Розенгартом (1964). Для изученных фосфорорганических ингибиторов (ДФФ, зарин, тетраэтилпирофосфат и др.) характерно появление у животных беспокойства, чувства напряженности, эмоциональной лабильности, зрительных галлюцинаций. Выявлено повышение реактивности и агрессивности при введении 3 мкг амитона в латеральное ядро перегородки и базальное ядро миндалевидного комплекса (Igic и др., 1970).

Антихолинэстеразные вещества были использованы при исследовании нейрохимических механизмов, регулирующих потребление пищи и воды (Stark и др., 1968; Grossman, 1969a). У крыс с хронически вживленными в латеральный гипоталамус электродами физостигмин (0,25 мг/кг в/бр) снижал порог сти-

муляции, вызывающей потребление пищи сытым животным, но повышал порог реакции самостимуляции через те же самые электроды; неостигмин (прозерин — 0,125 мг/кг) был неэффективен. Аналогичные данные получены и другими авторами (Jung, Boyd, 1966; Domino, Olds, 1968). Эффект физостигмина блокировался предварительным введением 0,375 мг/кг атропина, но не снимался метилатропином в той же дозе (Stark и др., 1968). Выявлен и угнетающий пищевое поведение эффект при микроинъекции эзерина и эзерина с ацетилхолином в передне-преоптическую область гипоталамуса, в перифорникальную, среднелатеральный гипоталамус, вентромедиальное ядро и zona incerta (Sharpe, Myers, 1969), но это не значит, что холинергические механизмы вовлечены в регуляцию потребления пищи, анорексический эффект холинергической стимуляции объясняют возникновением тошноты. К настоящему времени собрано достаточно доказательств, что холинергические механизмы не включены в регуляцию пищевого поведения, в то время как потребление воды регулируется холинергическими структурами (Grossman и др., 1965; Grossmam, 1969a; Ониани, Абзианидзе, 1969; Вахинг, Алликметс, 1970).

Выявить изменения поведения при системных введениях обратимых ингибиторов холинэстеразы трудно. Блокирующее действие физостигмина (0,2—0,57 мг/кг) на поведенческую гиперактивность наблюдается лишь у крыс с удаленной перегородкой (Stark, Henderson, 1970). У бодрствующих животных, помещенных в камеру, уловить изменений не удается (Bradley, Elkes, 1957). Когда же им предоставляется свобода передвижений, выявляются характерные изменения поведения. После введения кошкам 2—3 мг/кг галантамина (нивалина) или 0,2—0,3 мг/кг физостигмина вначале появляется настороженность, затем на фоне двигательного беспокойства развивается оборонительная реакция страха (Машковский, Ильюченок, 1961). Характер изменения ВНД зависит от применяемой дозы антихолинэстеразных веществ. Так, введение крысам 0,5—2 мг/кг п/к галантамина укорачивает латентный период, время пробежки лабиринта, увеличивает двигательную активность, растормаживает дифференцировку, а 5—10 мг/кг вызывает нарушение условнорефлекторной деятельности, выражающееся в значительном увеличении латентного периода, медленном съедании пищи, задержке животных в лабиринте (Пасков, 1959). 0,01—0,1 мг/кг п/к физостигмина условнорефлекторную деятельность кроликов и крыс повышает, а 0,2—0,3 мг/кг — снижает (Попова, 1961).

Подобная зависимость наблюдается и для фосфорорганических антихолинэстеразных веществ. Введение 0,1 мг/кг фос-

факола п/к не оказывало действия на условные рефлексы, 0,2 мг/кг повышало двигательную активность крыс, а 0,4 мг/кг позволило выявить 2 фазы действия. В первой фазе укорачивался латентный период двигательных условных рефлексов, поведение было беспокойным, во второй — исчезали все условные рефлексы (Саватеев, 1957). Армин в дозе 0,005—0,01 мг/кг укорачивал латентный период двигательных условных рефлексов, повышал двигательную и пищевую возбудимость, растормаживал дифференцировку у крыс, а введение 0,02—0,03 мг/кг вызывало угнетение двигательных пищевых условных рефлексов, фазовые состояния, выпадение условных рефлексов в течение 1—2 ч (Голиков и др., 1968). Согласно данным Г. Котева (Котев, 1959), при подкожном введении собакам пороговых доз табуна (0,01—0,05 мг/кг) в течение 6—7 дней возбудимость коры мозга повышалась: укорачивался латентный период условного рефлекса, повышался темп условнорефлекторной реакции, растормаживались дифференцировки, при повышении дозы до 0,1 мг/кг ВНД длительно нарушалась.

Однако вряд ли все различия в эффектах действия антихолинэстеразных веществ на ВНД можно объяснить только разнообразием вводимых доз. Большое значение имеют типологические и генетические особенности подопытных животных (Спыну, 1957а; Котев, 1959; Алексеева, Наумова, 1964; Souskova и др., 1964; Pryor, 1968).

При сравнительном изучении эффектов физостигмина на поведение крыс трех генетических линий, различающихся уровнями активности, выявлено, что физостигмин в дозе 0,1—0,2 мг/кг п/к повышал активность у животных с низким уровнем и снижал у крыс с высоким исходным уровнем поведенческой активности (Morrison, Lee, 1968). При исследовании условной оборонительной реакции активного избегания (Rech, 1968) у крыс с высоким уровнем условнорефлекторной деятельности прочно выработанная реакция нарушалась при действии 0,2—0,6 мг/кг физостигмина, с низким уровнем (после 10 опытов по 20 сочетаний число условных реакций не достигало 50% в опыте) — уже в дозе 0,1 мг/кг физостигмин снижал, а в дозе 0,2 мг/кг полностью блокировал условную и на 50—75% угнетал безусловную оборонительную реакцию. Предполагается, что животные с низким уровнем условнорефлекторной деятельности отличаются более выраженной холинергической активностью, а поэтому и более чувствительны к увеличению концентрации ацетилхолина.

Имеются данные и об отсутствии изменений ВНД при действии антихолинэстеразных веществ (Chow-Kao-Liang, John, 1958; Russel и др., 1961; Bureš и др., 1964). На характер дей-

ствия антихолинэстеразных веществ влияет степень упрочения условных рефлексов (Саватеев, 1957; Platt, Wickens, 1957; Bohdanecký, Jarvik, 1967б; Deutsch, Lutzky, 1967, и др.). По данным Буреша (Bureš, 1968), эффект антихолинэстеразных веществ наблюдается только у недостаточно тренированных животных. Важно отметить, что отсутствие эффектов антихолинэстеразных веществ получено в опытах на крысах, что указывает скорее на характер видовой чувствительности, чем на общую закономерность действия антихолинэстеразных веществ.

Характерные изменения ВНД описаны при хроническом введении антихолинэстеразных веществ. В первые дни введения ДФФ (1 мг/кг в/м в первый и 0,25 мг/кг каждый третий день) при снижении мозговой холинэстеразы до 50% наблюдалось нарушение условнорефлекторной деятельности. В дальнейшем, несмотря на продолжавшееся введение препарата, произошло восстановление условных рефлексов (Glow и др., 1967). Подобные же результаты были получены Калайновой-Симеоновой (Kalaynova-Simeonova, 1961) в опытах на крысах, отравленных хлортионом, и С. И. Локтионовым (1961), Ю. С. Каганом (1962), Н. К. Стацек (1962) — при повторном введении меркаптофоса кошкам. Это свидетельствует, возможно, об адаптации организма к длительному воздействию малых доз антихолинэстеразных веществ. Можно допустить «приспособление» корковых клеток к функционированию в условиях избыточного содержания ацетилхолина, но нельзя исключить и возможности снижения избыточного уровня ацетилхолина путем естественной инактивации помимо разрушения холинэстеразой, в частности его связывания белками (Голиков, Розенгарт, 1964). Возможно, этим объясняются противоположные результаты, полученные И. А. Алексеевой и Т. С. Наумовой (1964) при длительном внутримышечном введении нивалина. Препарат (0,25—1 мг/кг), вводившийся в течение 10—15 дней, сначала тормозил, а затем возбуждал пищевые и оборонительные условные рефлексы у собак.

Важную роль в механизме действия антихолинэстеразных веществ играют изменения динамики нервных процессов, скорости иррадиации и концентрации их. Характер изменений ВНД при действии определенных доз антихолинэстеразных веществ, возможно, определяется изменением не силы нервных процессов, а их подвижности (Сергеев, 1962).

Существенное место в картине нарушений ВНД при действии антихолинэстеразных веществ занимают изменения процессов внутреннего торможения (Саватеев, 1957; Спыну, 1957б; Richardson, Glow, 1967). Наиболее ранние изме-

нения ВНД у кошек и крыс при введении 0,2 мг/кг меркаптофоса заключается в усилении угасательного и дифференцировочного торможения. Несколько позже наблюдается понижение условных рефлексов по типу наркотической фазы, реже — парадоксальной; затем наступает выпадение условных и безусловных рефлексов (Каган, 1962; Стацек, 1962).

Однако довольно часто при действии антихолинэстеразных веществ происходит ослабление процессов внутреннего торможения. Так, у крыс с хронически сниженной активностью мозговой холинэстеразы (до 30%) при введении ДФФ (1 мг/кг в/м, а затем дополнительных доз по 0,5 мг/кг каждые 72 ч) резко ухудшается способность к различению условных световых сигналов (Richardson, Glow, 1967). Растормаживание ранее выработанных дифференцировок у крыс наблюдалось также при введении 0,5—2 мг/кг п/к нивалина (Пасков, 1959) и 0,005—0,01 мг/кг эзерина (Голиков и др., 1968). Выявлено ослабление и угасательного торможения у крыс под влиянием физостигмина (Bureš и др., 1964; Warburton, 1969). Критический уровень активности мозговой холинэстеразы, ниже которого угашение условных рефлексов замедляется, составляет 60—65% (Russell и др., 1961), но при анализе поведения необходимо учитывать и периферические эффекты антихолинэстеразных веществ. Совместное введение ДФФ и избирательного реактиватора периферической холинэстеразы в значительной мере предотвращало влияние ДФФ на угашение условной пищевой реакции нажима на рычаг (Glow, Rose, 1965).

Действие нетоксических доз антихолинэстеразных веществ на поведение связано в большой степени с избирательным усилением процессов торможения, так как при действии этих доз все типы условных реакций, требующие внутреннего торможения, упрочиваются (Bignami, Gatti, 1966). Действительно, на уровне коры синаптические цепи, через которые осуществляется ретикулярное торможение корковых нейронов, включают в себя холинергические синапсы (Ильюченок, Гилинский, 1970). Эффект веществ, влияющих на холинергические структуры, может быть также связан и с влиянием на возвратное торможение, участие которого предполагается в процессах внутреннего торможения (Супин, 1969). Можно думать, что конкретные элементы, использующиеся в коре для осуществления возвратного торможения нейронов, используются и при ретикулярном торможении части нейронов коры. Вероятно, и ретикулярное и возвратное торможение осуществляется через холинергические механизмы.

Изменения ВНД при действии антихолинэстеразных веществ обусловлены главным образом угнетением мозговой ацетилхолинэстеразы (Goldberg, Johnson, 1964; Banks, Russell, 1967; Warburton, 1969).

При непосредственных введениях в мозг все эффекты антихолинэстеразных веществ связаны с их центральным действием. При системных введениях необходимо учитывать проницаемость этих веществ через ГЭБ. На условные рефлексы, как и на общее поведение животных, эффект третичных антихолинэстеразных веществ в основном обусловлен их влиянием через ацетилхолин на центральные холинорецепторы. Этот эффект предотвращается и снимается третичными антихолинэргическими веществами, такими как атропин (Михельсон и др., 1957; Stark, Henderson, 1970), скополамин (Vaillant, 1967), амизил (Рощина, 1966), дитран (Pradhan и др., 1967; Барышников и др., 1968), и реактиваторами ацетилхолинэстеразы мозга (Голиков и др., 1968). Но на него не оказывают действия четвертичные антихолинергические вещества (метилатропин, метацин) (Vaillant, 1967; Rosecrans и др., 1968, и др.) и реактиваторы периферической холинэстеразы (Richardson, Glow, 1967; Голиков и др., 1968), которые плохо проходят ГЭБ.

Зависимость поведенческих эффектов от угнетения ацетилхолинэстеразы мозга отчетливо демонстрируется при сопоставлении третичных (галантамин, физостигмин) и четвертичных (прозерин) антихолинэстеразных веществ. При введении прозерина в дозах, не вызывающих резких периферических эффектов, изменений общего поведения, характерных для галантамина и эзерина, не наблюдается. Отсутствуют и изменения условных рефлексов (Bohdanecký, Jarvik, 1967a; Warburton, 1969). При введении 0,1 мг/кг в/в прозерина полностью угнетается холинэстераза крови и слабо — ацетилхолинэстераза мозга, отчетливое угнетение которой отмечается лишь при введении прозерина в желудочки мозга (Ильюченок, 1965). Центральное действие четвертичных аминов отсутствует, потому что эти соединения в водных растворах всегда существуют в виде катиона, так как не могут гидролизоваться, что затрудняет их проникновение через ГЭБ. Такое препятствие не существует для третичных аминов, легко гидролизующихся (степень ионизации зависит от константы ионизации и pH среды) и существующих в растворе как в виде заряженного иона, так и в виде свободного основания (Михельсон и др., 1961; Михельсон, Зеймаль, 1970), что позволяет им легко проникать через ГЭБ в мозг. Изменение условных рефлексов при системных введениях больших доз четвертичных антихолин-

эстеразных веществ есть в основном следствие их периферического действия. Их эффекты хорошо антагонизируются четвертичными антихолинергическими веществами (Vaillant, 1964; Bignami, Gatti, 1966, и др.).

Выраженность и характер нарушений ВНД при повышении доз антихолинэстеразных веществ определяются степенью блокады ацетилхолинэстеразы и концентрацией накапливающегося ацетилхолина: увеличение ацетилхолина до определенного уровня облегчает синаптическую передачу, затем при повышении дозы резкое угнетение ацетилхолинэстеразы приводит к избытку ацетилхолина — наступает блокада синаптического проведения. По данным С. Н. Голикова (1968), при угнетении фермента на 13—16% проявляется первая возбуждающая фаза действия армина, свыше 25% — снижение условных рефлексов, свыше 50% — резкое угнетение ВНД вплоть до выпадения ответных реакций.

Хотя влияние третичных антихолинэстеразных веществ (путем стабилизации ацетилхолина) сказывается как на мускариновые, так и на никотиновые рецепторы, нарушения условнорефлекторной деятельности (как и изменения биоэлектрической активности мозга) скорее всего обусловлены изменением активности мускариновых холинорецепторов, потому что этот эффект снимается мускариновыми антихолинергическими веществами, в то время как аналогичное действие никотина этими веществами не снимается (Vaillant, 1964). Однако необходим строгий подбор доз, чтобы этот взаимный антагонизм в борьбе за холинергический рецептор привел к «нейтрализации» эффектов этих веществ. Но не всякое нарушение ВНД, вызываемое антихолинэстеразными веществами, связано только с блокированием ацетилхолинэстеразы. Так, при сопоставлении эффектов ингибиторов холинэстеразы на условные оборонительные реакции и на степень подавления активности мозговой холинэстеразы оказалось, что N-метил-3-изопропилфенилкарбамат по силе угнетения фермента равен эзерину и в 9 раз сильнее карбарила, но оказывает на поведение более слабое действие, чем эти вещества. Наоборот, эзерин и карбарил сильнее нарушают поведение, чем это можно было бы предполагать, судя по степени торможения ими уровня активности мозговой холинэстеразы (Goldberg и др., 1965). Не исключено, что некоторые антихолинэстеразные вещества, особенно фосфорорганические, оказывают и прямое действие на холинорецептор.

Изменение ацетилхолинэстеразной активности играет важную роль в регуляции поведения и в естественных условиях. Известно, что активность ацетилхолинэстеразы изменяется

при тренировке животных, в процессе образования условных рефлексов (Голиков, и др., 1968) и зависит от условий существования животных (Rosenzweig, 1966). Крысы, живущие в «обогащенных» поведенческих условиях (по 10—12 особей в клетке, оборудованной различными приспособлениями для обучения), обладали большей способностью к обучению, чем живущие в «обедненных» условиях (одиночное содержание в клетке, лишенной таких приспособлений). Эта способность соответствовала и более высокому уровню (приблизительно на 2,5%) активности ацетилхолинэстеразы как в коре, так и в подкорковых образованиях.

ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

Мускариновые (М-) холиномиметические вещества

К веществам, возбуждающим преимущественно мускариновые холинергические рецепторы мозга, относятся ареколин, треморин, оксотреморин, пилокарпин. Высказывается предположение (Holmstedt, 1967), что эти вещества не действуют прямо на рецепторы, а освобождают ацетилхолин из каких-то пока не выявленных депо. До сих пор не удалось связать строение ареколина с геометрией постсинаптического холинергического рецептора, что также свидетельствует в пользу реальности подобного предположения (Rossum, 1963). В то же время Фридман (Friedman, 1967) считает, что холиномиметические вещества приводят к аккумуляции ацетилхолина, снижая как утилизацию его, так и активность ацетилхолинэстеразы вследствие снижения общей метаболической активности.

Оксотреморин (0,05—1 мг/кг в/бр) вызывает у мышей дрожание, седативное состояние, слюнотечение, аналгезию (Lévy, Michel-Ber, 1965). При подкожном введении пилокарпина (10—50 мг/кг), оксотреморина (1—2 мг/кг) и ареколина (3—10 мг/кг) овариэктомированным крысам, у которых эструс активировался гормонально, наблюдалась саливация, слезотечение, тремор, снижение спонтанной двигательной активности. Эффект развивался через несколько минут после введения и длился около получаса при действии оксотреморина и не более 15 мин — при действии ареколина. Животные, получавшие оксотреморин и ареколин, становились более агрессивными, у них снижалось ощущение боли (Lindström, Meyerson, 1967).

При введении спящим кошкам ареколина (0,04 мг/кг в/в) и пилокарпина (0,15 мг/кг в/в) наблюдается поведенческая и

электроэнцефалографическая (ЭЭГ) реакция активации: кошки поднимают голову, встают, оглядываются вокруг, ходят по комнате. Эффект сохраняется в течение 10—15 мин, затем кошки впадают в дремоту, в ЭЭГ появляются медленные волны. Метилатропин — вещество, не проникающее через ГЭБ,— в дозе 0,3 мг/кг лишь незначительно ослабляет, а атропин в той же дозе полностью блокирует эффект ареколина и пилокарпина. Никотиновые антихолинергические вещества — мекамиламин (0,7 мг/кг) и триметидин (1 мг/кг) — оказались неэффективны (Yamamoto, Domino, 1967).

Выработка условных рефлексов у мышей при действии ареколина (0,1—0,5 мг/кг) ускоряется (Лукомская, 1957). Это стимулирующее влияние ареколина не связано с периферическим эффектом, а является следствием его центрального действия, так как йодметилирование препарата лишает его этих свойств. Возбуждающее влияние малых доз ареколина (0,1—0,2 мг/кг) и угнетающее — более высоких доз (0,45—1 мг/кг) отмечено П. П. Денисенко (1965) и в опытах на кроликах. В опытах на крысах (Herz, 1968) ареколин в дозе 0,5 мг/кг п/к почти не влияет на условную реакцию прыжка на шест, в дозе 1 мг/кг — на 90% тормозит условные рефлексы и лишь незначительно угнетает безусловные, в дозе 2 мг/кг полностью блокирует условную и почти полностью безусловную оборонительную реакцию. Наблюдаемое торможение условных рефлексов также имеет центральные механизмы, так как метилатропин — вещество, блокирующее только периферические эффекты, не влияет на изменения ВНД, вызываемые ареколином (Helay, Jenney, 1959; Pfeiffer, 1959), не оказывал эффекта и скополамин-метилнитрат (Pradhan, Dutta, 1970 a).

Пилокарпин (2—4 мг/кг) вызывает укорочение скрытых периодов двигательных условных рефлексов и времени побежки, а также несколько усиливает процессы внутреннего торможения у крыс (Селиванова, 1958). Более высокие дозы (8—10 мг/кг) приводят к полному выпадению условных рефлексов в течение 1—2 часов. Изменения, вызываемые пилокарпином, не устранялись лахезином и метилатропином — веществами, которые не проникают через ГЭБ (Купалов, Селиванова, 1966). Предварительное введение метилатропина также не предотвращает действие пилокарпина. При введении крысам атропин-метилбромида (20 мг/кг в/бр) за 30 мин и пилокарпина (10 мг/кг) за 10 мин до опыта наблюдалось заметное угнетение условной оборонительной реакции прыжка на шест, с максимумом эффекта на 20-й мин после введения пилокарпина. В то же время атропин-сульфат полностью предотвра-

щал действие пилокарпина (Pfeiffer, Jenney, 1957; Proctor, Cho, 1967). Следовательно, эффект пилокарпина на ВНД обусловлен его центральным действием.

Торможение условных реакций наблюдается и при введении других холиномиметиков — треморина, оксотреморина, метилпиперидила — в опытах с различными формами выработки условной оборонительной реакции (перебежка на другую площадку, нажим на рычаг для избегания удара током) у кошек (Funderburk, Case, 1947) и у крыс (Herz, Yacoub, 1964; Chalmers, Erickson, 1964; Leaf, Muller, 1966). Угнетение пищевой условной реакции, отмеченное в опытах на кошках при внутрибрюшинном введении 0,5—5 мг/кг треморина, снималось атропином (1 мг/кг) и скополамином (0,8 мг/кг) (Fountaine, Richelle, 1967).

В опытах на кошках (Koff, Langfitt, 1966) треморин (10 мг/кг в/бр) и оксотреморин (0,1 мг/кг) вызывают изменение эмоционального состояния. У большинства животных возникала реакция страха, у меньшего числа — агрессия. Реакция устранялась атропином или электрическим разрушением маммилоталамического тракта, маммилярных тел, заднего гиппокампа, миндалевидного комплекса, перегородки и внутренней капсулы, что позволило авторам связать этот эффект треморина с его действием на холинергические структуры лимбической системы.

Известно, что в лимбической системе имеются холинергические нейроны (Green, Arduini, 1954; Petsche, Stumpf, 1960; Bradley, Nicholson, 1962; Monnier, Romanowski, 1962; Stumpf, 1964; Алликметс, 1964; Бородкин, 1965). Но однородны ли они биохимически, в частности есть ли мускариночувствительные нейроны в этой системе?

Анализ биоэлектрической активности структур лимбической системы мозга, проведенный в нашей лаборатории Ю. Ф. Пастуховым, Н. В. Вольф и Г. Н. Банниковым, показал, что мускариновые холиномиметические вещества изменяют как суммарную электрическую активность гиппокампа, перегородки, миндалевидного комплекса, так и активность отдельных нейронов этих образований. Вызванное этими веществами учащение разрядов нейронов гиппокампа и миндалевидного комплекса сменяется замедлением при последующем введении мускариновых антихолинергических веществ. Вещества, блокирующие никотиночувствительные (Н-холинореактивные) нейроны, существенного влияния на изменения нейронной активности не оказывают. Однако в целом мозге трудно дифференцировать, включаются ли собственные механизмы определенной функциональной системы мозга, или эффект опосре-

дован через другие образования. Это легче выявить, нарушая связи между изучаемыми образованиями. Так, исследованиями, проведенными в нашей лаборатории Г. Н. Банниковым, показано, что отчетливый эффект действия мускариновых холиномиметических веществ на лимбическую систему сохраняется и при отсечении стволовой ретикулярной формации премезенцефалическим сечением. Следовательно, эти вещества действуют и на собственный мускаринергический механизм лимбической системы (Ильюченок, Банников, 1968).

Никотиновые (Н-) холиномиметические вещества

Действие никотина на поведение человека и животных изучено довольно подробно (Silvette и др., 1962; Domino, 1967). Анализ полученных данных показывает, что никотин либо не вызывает изменений общего поведения, либо вызывает незначительные. Если они имеются, то стимулирующее или тормозное действие зависит от дозы, длительности введения, типа поведенческой реакции и вида животного (Silvette и др., 1962; Morrison, Lee, 1968; Morrison, 1969 a; Garg, 1969 a; Pradhan, 1970).

Показана зависимость эффектов никотина от исходного состояния: в опытах на крысах (Bovet-Nitti, Bovet, 1966) введение никотина в дозах 0,2—1 мг/кг повышает активность в период дневного отдыха, снижает — в период повышенной ночной активности. У линий мышей с замедленным выполнением условных реакций никотин ускоряет их; у линий, имеющих высокий уровень условнорефлекторной деятельности, никотин угнетает условные реакции. В опытах Домино (Domino, 1967) никотин снижал латентные периоды больше у крыс с исходным высоким латентным периодом реакций, чем с коротким.

Почти во всех исследованиях условнорефлекторной деятельности при возбуждении центральных холинореактивных структур никотином ускорялась выработка реакций и усиливались пищевые и оборонительные рефлексы (Журавлев, 1938; Новикова, 1940; Лукомская, 1957; Michelson, 1961; Robustelli, 1963; Domino и др., 1965; Bovet и др., 1966б; Oliverio, 1968б; Armitage и др., 1968; Corley, Hoff, 1969; Pradhan, 1970; Bättig, 1970; Pradhan, Dutta, 1970б). В опытах на крысах, где подкрепляемые водой нажимы на рычаг сопровождались электрическим раздражением, никотин в дозе 0,4 мг/кг п/к в большинстве случаев усиливал подавление реакции нажима на рычаг, однако у части животных никотин повышал число нажимов на рычаг, подкрепляемых одновре-

менно водой и электрическим раздражением (Morrison, 1969б). При подкреплении водой нажима на рычаг в случае, если после предыдущего подкрепленного нажима прошло не менее 20 сек, введение 0,05—0,4 мг/кг п/к никотина непосредственно перед опытом приводило к учащению нажимов (в 70 из 96 опытов) и, таким образом, снижало число подкрепляемых реакций, что свидетельствует о нарушении процесса внутреннего торможения. В 26 опытах наблюдалось замедление реагирования, чаще при введении 0,4 мг/кг (Morrison, 1968 б).

Влияние, оказываемое никотином на ВНД, не связано с периферическим эффектом вещества (Лукомская, 1957), так как при введении йодметилата никотина, не проникающего через ГЭБ, периферические эффекты сохраняются, а выработка условных рефлексов не облегчается, как это наблюдается при действии основания никотина.

Большие дозы никотина вызывают нарушения ВНД, которые хорошо устраняются никотиновыми антихолинергическими веществами и не ослабляются мускариновыми (Куналов, Селиванова, 1966). При действии больших доз никотина выявлена фазность действия: начальное угнетение с последующим повышением условных рефлексов (Morrison, 1967, 1969; Stitzer и др., 1970).

Возможность потенцирования тормозной фазы действия больших доз никотина физостигмином подтверждает предположение (Morrison, 1968а, Morrison, Lee, 1968), что тормозной эффект — это следствие освобождения никотином ацетилхолина в мозгу. На основании данных, что мекамиламин (0,25—0,5 мг/кг п/к) блокирует как депрессию, так и последующее усиление условной реакции нажима на рычаг, вызываемое никотином (0,4 мг/кг), а атропин (0,25—0,5 мг/кг) блокирует только первую тормозную фазу действия никотина, сделан интересный вывод, что поведенческая депрессия, вызываемая никотином, — результат действия центрально высвобождающегося ацетилхолина на рецепторы мускаринового типа (Morrison и др., 1969). Правда, скополамин подобным эффектом не обладает (Stitzer и др., 1970), так что это предположение требует дальнейших доказательств. Четвертичные антихолинергические вещества (хлоризондамин и метилатропин) также блокируют вызываемую никотином депрессию реакции нажима на рычаг, но в дозах, в 10 раз превышающих те, которые блокируют периферические эффекты никотина. Это действие четвертичных соединений объясняется их частичной способностью проникать через ГЭБ при введении их в больших дозах (Paul-David и др., 1960). Природа стимулирующей фазы никотина

менее ясна, она может быть следствием прямой стимуляции никотиновых рецепторов или результатом высвобождения других передатчиков, таких как норадреналин.

АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

Основным эффектом антихолинергических веществ является блокада холинергических рецепторов, поэтому их правильнее называть антихолинергическими (термин, принятый во всем мире), а не холинолитическими, ибо никакого лизиса они не вызывают. В группу антихолинергических веществ входят вещества, блокирующие мускариновые холинорецепторы — мускариновые антихолинергические вещества (атропин, амизил, бензацин, скополамин, дитран и др.), блокирующие никотиновые холинорецепторы — никотиновые антихолинергические вещества (ганглерон, мекамиламин и др.), и вещества, действующие как на никотиновые, так и на мускариновые холинорецепторы — смешанные антихолинергические вещества (спазмолитин, пентафен, арпенал, дифазин, тропацин, апрофен, изоверин, оксилидин и др.).

Мускариновые антихолинергические вещества

Из клинической практики хорошо известны нарушения психической деятельности, вызываемые у человека атропином: делириозный синдром с грубым расстройством сознания, обильными зрительными галлюцинациями и возбуждением моторной сферы (Pohlisch, 1928; Джагаров, 1935; Шостакович и др., 1936; Gordon, Frye, 1955; Столяров, 1964).

Сходный эффект вызывает и скополамин (гиосцин). Он активнее атропина приблизительно в 10 раз (Longo, 1966а, б), а в отношении угнетения условных оборонительных реакций — более чем в 30 раз (Samuel и др., 1965).

При введении 3—15 мг амизила (бенактизина) также нередко возникают изменения психического состояния: забывчивость, неустойчивость внимания, затруднение выполнения психологических тестов, эйфория, яркие зрительные галлюцинации, атаксия, головокружение, дремота. Применение больших доз (40—200 мг) у здоровых людей вызывает кратковременный делирий, напоминающий атропиновый, со зрительными галлюцинациями, возбуждением и последующей частичной амнезией (Larssen, 1955; Gordon, Frye, 1955; Hess, Jacobsen, 1957; Vojtěchovsky, 1958; Столяров, 1964; Банщиков, Столяров, 1966; Трауготт и др., 1968).

Клиническая картина психоза наблюдается у человека и при действии дитрана (Abood, Meduna, 1958; Gershon, 1960;

Finkelstein, 1961; Wilson, Shagass, 1964). Психозы, по-видимому, связаны с центральным антихолинергическим действием этих веществ, так как психические нарушения устраняются антихолинэстеразными веществами (Gershon, 1960; Столяров, 1964; De Vito, Frank, 1964; Сибиряков, 1967) и мускариновыми холиномиметическими веществами (Albanus, 1970). В последнее время атропиновые комы (200 мг), купируемые эзерином, успешно применяются в клинике для лечения шизофрении и навязчивых состояний различной этиологии (Forer, 1951; Dolmierski, Smoczynski, 1961; Bilikiewicz, Galusko, 1964; Славутская, Догваль, 1969).

В малых терапевтических дозах атропин и скополамин оказывают на ВНД человека тормозное влияние: удлиняются латентные периоды, уменьшается величина условных рефлексов, усиливается последовательное торможение и отрицательная индукция (Трауготт и др., 1968). П. Г. Сметанников (1965) обнаружил длительное и выраженное угнетение условных рефлексов, выработанных по двигательной методике с пищевым подкреплением и в словесном эксперименте при введении скополамина в дозе 0,25 мг п/к. У людей через час после подкожного введения 0,3—0,6 мг/кг скополамина снижалась частота реакций и число правильных ответов при тестировании активного запоминания искусственных слов (Hrbek и др., 1967).

Лонго (Longo, 1966a) при оценке действия атропина на поведение человека с помощью проверки умственного статуса, наблюдения спонтанного поведения и т. д. отмечает снижение энергии, ухудшение спонтанной речи и движений, ухудшение внимания и памяти, увеличение сонливости. Начало, длительность и окончание поведенческих эффектов параллельны проявлению, длительности и исчезновению медленной ЭЭГ активности. В то же время А. Д. Таранская (1954), используя методику речевого подкрепления, показала, что атропин повышает скорость выработки, величину и стойкость условных рефлексов, укорачивает скрытые периоды и затрудняет образование дифференцировки. Введение атропина (2 мг) здоровым людям улучшает качество выполнения тестов, требующих большого объема внимания и ухудшает — требующих концентрации внимания (Callaway, Band, 1958; Moylan-Jones, 1969).

У животных также наблюдаются экспериментальные психозы при введении больших доз атропина, амизила, дитрана (Meyers, Abreu, 1952; Гольденберг, 1957; Сибиряков, 1967; Brown и др., 1966; Albanus, 1970). Течение экспериментальной интоксикации у животных при действии различных мускариновых антихолинергических веществ весьма сходно. Синдромы оглушения (собаки малоактивны, адинамичны, повышают-

ся пороги и ослабляются ответные реакции), «делирий» (двигательное возбуждение, расстройство ориентировки, животное натыкаются на препятствия, преследование невидимого объекта, лай в пространство или по направлению к стене), астенический синдром (утомляемость, истощаемость, вялость, сонливость) появляются у собак при введении токсических доз атропина (Сибиряков, 1967), дитрана (Gershon, 1960), скополамина и бензилата 3-оксихинуклидина (Albanus, 1970). Пороговые дозы, вызывающие расстройство поведения у собак, составляют для атропина и дитрана 0,5 мг/кг п/к, скополамина — 0,05 мг/кг и для бензилата 3-оксихинуклидина — 0,01 мг/кг (Albanus, 1970).

«Антихолинергические» формы возбуждения у крыс (принюхивание, повышенная локомоция и вставание на задние лапы) получены при подкожных введениях 10—30 мг/кг L-гиосцина, 95 мг/кг атропина, 1—50 мг/кг скополамина, 5—90 мг/кг бензгексила, 6—30 мг/кг бенактизина, 5—50 мг/кг карамифена (Arnfrend, Randrup, 1968) и 5—10 мг/кг в/бр бензилата 3-оксихинуклидина (Машковский, Рощина, 1969).

Изменения условных рефлексов у животных при действии мускариновых антихолинергических веществ целесообразно рассмотреть отдельно в нескольких аспектах: влияние на пищевые условные рефлексы, на оборонительные условные рефлексы, различие в действии веществ на образование и на прочно выработанные реакции, индивидуальные и видовые различия в действии веществ.

В некоторых исследованиях выявлено увеличение пищевых условных рефлексов при действии антихолинергических веществ (Herrnstein, 1958; Boren, Navarro, 1959; Carlton, 1961, 1963; Fontaine, Richelle, 1967), в большинстве же — торможение (Macht, 1924; Рожкова, 1957; Саватеев, 1957; Селиванова, 1958, 1962; Лиличев и др., 1959; Brady, 1959; Boren, Navarro, 1959; Hearst, 1959; Domer, Schueler, 1960; Cardo, 1961; Carlton, 1961, 1963; Sadowski, Longo, 1962; McGaugh и др., 1963; Votava и др., 1963; Снегирев, 1964; Bradley, 1964; Whitehouse, 1964; Schuster, Domino, 1965; Рощина, 1966; Longo, 1966а; Khavari, Maickel, 1967; Bohdanecký и др., 1967). Характер действия антихолинергических веществ зависит от применяемых доз (Крылов, 1955; Денисенко, 1960). Амизил в дозе 0,01 мг/кг повышает величину пищевых слюнных условных рефлексов у собак и растормаживает дифференцировки; увеличение дозы до 0,1 мк/кг снижает величину условных рефлексов и нарушает силовые отношения, появляется уравнительная фаза (Крылов, 1955). При сопоставлении влияния на пищевые и оборонительные условные рефлексы обнаружилось,

что атропин (Vanecek, Votava, 1956; Рожкова, 1957; Григорян, 1961), скополамин (Воронин и др., 1966; Калюжный, Захарова, 1966), дитран (Pradhan и др., 1967; Барышников и др., 1969), амизил и бензилат 3-оксихинуклидина (Машковский, Рощина, 1969) угнетают пищевые рефлексы в меньших дозах, чем оборонительные. А. Т. Селиванова (1962) в опытах на собаках с пищевыми ситуационными и секреторными условными рефлексами обнаружила, что атропин при подкожном введении нарушает ситуационные условные рефлексы в дозах, приблизительно в 100 раз больших (0,1—0,5 мг/кг), чем угнетающих секреторные реакции (0,001—0,005 мг/кг).

Предположение о том, что угнетение атропином пищевых рефлексов обусловлено его периферическим снижающим секрецию или центральным анорексическим действием, опровергается тем, что способностью снижать потребление пищи обладают как атропин, так и его четвертичный аналог метилатропин — вещество, плохо проникающее через ГЭБ, в то время как условные рефлексы угнетаются только под влиянием атропина (Whitehouse и др., 1964; Warburton, 1969). Метилатропин тормозит условнорефлекторную деятельность только при непосредственном введении в мозг (Khavari, Maickel, 1967). Четвертичные антихолинергические вещества не оказывают центральных эффектов при системных введениях, так как полностью ионизированные соединения плохо проникают через ГЭБ. При внутрижелудочковом введении эти вещества оказывают четкий центральный эффект, причем даже в меньших дозах, чем третичные (Зеймаль, Сатрапинский, 1966; Михельсон, Зеймаль, 1970).

Следовательно, изменения ВНД, вызываемые третичными антихолинергическими веществами, обусловлены центральным действием этих веществ, так как они отсутствуют у четвертичных аналогов, обладающих сильным периферическим действием, но плохо проникающих через ГЭБ. Эти изменения ВНД обусловлены специфической блокадой холинорецепторов мозга, что подтверждается однотипностью нарушений ВНД и снятием этих нарушений с помощью антихолинэстеразных веществ (Михельсон и др., 1957).

Данные о влиянии антихолинергических веществ на оборонительные реакции весьма противоречивы и с трудом поддаются какому-либо обобщению. Эффект зависит от вводимого вещества, вида животных, типа выработки оборонительной реакции и степени упрочения ее. Применяемые антихолинергические вещества отличаются и по силе своего влияния на условнорефлекторную деятельность. Так, наиболее сильное влияние на реакцию избегания у собак оказы-

вает скополамин, затем гиосциамин, дитран и бенактизин (Cohen, 1967), у крыс — бензилат 3-оксихинуклидина (Машковский, Рощина, 1969), а у мышей, по данным, полученным в нашей лаборатории А. Г. Елисеевой, скополамин эффективнее амизила. В отношении других видов животных, к сожалению, привести такие данные трудно, хотя известно, что на биоэлектрическую активность мозга скополамин и амизил оказывают эффект в меньших дозах, чем атропин.

В опытах с простым активным избеганием (перебежка в другую половину камеры, прыжок на шест, пересекание барьера, отдергивание конечности) атропин и скополамин часто не влияют на выработанную условную оборонительную реакцию (Funderburk, Case, 1947; Pfeiffer, Jenney, 1957; Лукомская, 1957; Herz, 1959, 1960б; Cardo, 1961; Niemegeers, 1962; Meyers и др., 1964; Meyers, Koenig, 1967; Bradley, 1964; Longo, 1966б), а в некоторых случаях даже улучшают условнорефлекторную деятельность (Holten, Sonne, 1955; Stone, 1965; Jacobsen, 1955, 1958, 1962; Marshal, Schlag, 1958; Herz, 1959, 1960а; Bignami и др., 1965; Oliverio, 1966б). Лишь при усложнении ответной реакции отмечается угнетающее действие препаратов (Domino, Hudson, 1959; Votava и др., 1963; Jacobsen, 1964; Souškova, Bohdanečký, 1965; Meyers, 1965; Gruber и др., 1967; Bures, 1968; Rosic, Bignami, 1970; Evans, Patton, 1970). Тем не менее у собак и при простой схеме опытов (при действии условного сигнала собака прыгает на другую половину камеры, чтобы избежать подачи тока на лапу) отмечается угнетение условных реакций при действии атропина ($ЕД_{50}=1$ мг/кг), гиосциамина ($ЕД_{50}=0{,}32$ мг/кг), скополамина ($ЕД_{50}=0{,}32$ мг/кг) и дитрана ($ЕД_{50}=1{,}8$ мг/кг) (Cohen, 1967), у обезьян дитран снижает условные оборонительные реакции в дозах 0,1—0,3 мг/кг (Brown, Bass, 1967). У мышей условный оборонительный рефлекс (скачок на возвышающуюся над полом площадку, чтобы избежать удара током) тормозился лишь при введении 30—60 мг/кг атропина (Рожкова, 1957). В. И. Любимов (1965) у крыс отмечает большую чувствительность элементарных условных рефлексов по сравнению со сложными условными реакциями.

Анализ приведенных данных показывает, что различие в характере изменений ВНД при действии антихолинергических, как и антихолинэстеразных веществ, объясняется в большой мере видовыми особенностями животных. Так, для получения изменений ВНД у крыс необходимы значительно большие дозы, чем у других видов животных, а в некоторых

исследованиях и совсем не выявлено эффекта (Vogel и др., 1967). Г. И. Мильштейн (1968), сопоставляя действие амизила и дитрана на условные пищевые и оборонительные рефлексы, показал, что одинаковые эффекты вызывают у собак 0,2 мг/кг амизила и дитрана, у мышей 6 мг/кг амизила и 1 мг/кг дитрана и у крыс 10 мг/кг амизила и 15 мг/кг дитрана. Возможно, сила действия веществ, влияющих на холинорецепторы, определяется характером метаболизма у разных видов животных, скоростью инактивации и выделения вещества. При использовании более сложной формы реакции (нажим на рычаг, прекращение пищедобывательной деятельности для предотвращения удара током и т. п.) антихолинергические вещества чаще вызывают нарушение условного оборонительного поведения (Herrnstein, 1958; Herz, 1959, 1960a; Carlton, 1963; Morpurgo, Theobald, 1964; Hearst, 1964; Bovet и др., 1965; Ricci, Zamparo, 1965; Samuel и др., 1965; Bignami и др., 1965; Brimblescombe, 1965; Dilts, Berry, 1965; Bovet, 1965; Morpurgo, 1965; Pazzagli, Pepeu, 1964; Meyers, Lazarus, 1967).

Одна из причин нарушения сложных форм ответных реакций состоит в ослаблении антихолинергическими веществами внутреннего торможения.

Многие исследователи, вводившие антихолинергические вещества в опытах с дифференцировками, наблюдали ослабление дифференцировочного торможения (Крылов, 1954, 1955; Саватеев, 1957; Whitehouse, 1964; Купалов, Селиванова, 1966; Lindsley и др., 1968; Herz, 1968, и др.). В опытах Карлтона (Carlton, 1961) у крыс вырабатывалась сложная цепная реакция: для получения подкрепления крыса должна была нажать на одну из 5 пластинок, пересечь камеру и нажать на рычаг на противоположной стороне. В первых 20 сочетаниях подкреплялись только нажимы на пластинку № 1, в последующие 20 — на пластинку № 2, 3 и т. д. Скополамин в дозе 0,5—1 мг/кг ухудшает реагирование — крыса начинает нажимать беспорядочно на все 5 пластинок. Введение атропина в боковой желудочек мозга в дозе 40 и 60 мкг повышает число подкрепляемых нажимов на рычаг в межсигнальный период и число реакций на неподкрепляемые сочетания. Внутрибрюшинное введение 2 мг/кг метилатропина неэффективно (Warburton, 1969). Бивенс и Рей (Bivens, Ray, 1968) приводят данные о выработке условной реакции нажима на рычаг для получения пищи в нескольких модификациях: подкрепление давалось с различным интервалом времени, в строго фиксированные интервалы, при фиксированном числе нажимов на рычаг, при попеременном

нажиме на разные рычаги, применялось также дифференцирование раздражителей. В механизмах этих реакций участвуют различные виды внутреннего торможения. Атропин, введенный внутрибрюшинно за 15 мин до опыта в дозах 3—12 мг/кг, нарушал торможение неподкрепляемых реакций во всех формах реакций, т. е. ослаблял процессы внутреннего торможения. Скополамин в дозе 0,025—0,05 мг/кг в/в нарушал у кроликов запаздывающие пищевые условные рефлексы и дифференцировки (McGaugh и др., 1963).

При действии антихолинергических веществ удлиняется время угашения как пищевых (Cardo, 1961; Michelson, 1961; Hearst, 1964), так и оборонительных условных рефлексов (Cellhorn, 1953; Саватеев, 1957; Herrnstein, 1958; Brady, 1959; Carlton, 1963; Herz, 1963; Burešová и др., 1964). После прочной выработки у крыс пищевых условных рефлексов (Hearst, 1959) проводилось угашение, вызывавшее снижение условной реакции. Продолжение угашения на фоне введения перед каждым опытом скополамина не привело к дальнейшему снижению условной реакции, а наоборот, она восстановилась до исходного уровня и не уменьшалось после нескольких сотен применений условного раздражителя без подкрепления. В опытах Карлтона (Carlton, 1963) у крыс не удалось вызвать угашения на фоне скополамина (0,6 мг/кг) реакции нажима на рычаг для предотвращения электрического раздражения даже после 10 опытов (по 90 мин), в то время как в контроле угашение происходит после 2 опытов.

Предполагается, что нервные механизмы, ответственные за процесс угашения, холинергичны, и блокирование холинергических структур ослабляет торможение неподкрепляемых реакций (Carlton, 1963; Oliverio, 1968a). В механизмы внутреннего торможения, вероятно, включена система возвратного коркового торможения (Супин, 1969). Возможный механизм действия антихолинергических веществ на процессы внутреннего торможения состоит в блокировании возвратного и ретикулярного коркового торможения, имеющих холинергическую природу (Ильюченок, Гилинский, 1970).

Особый интерес представляет выявление структур мозга, с влиянием на которые связан эффект антихолинергических веществ. Обращает на себя внимание сходство эффектов антихолинергических веществ и сечений гиппокампа в отношении поведения (Carlton, 1963; McCleary, 1966; Douglas, 1967). Предполагается, что мускариновые антихолинергические вещества изменяют поведение, влияя на функции гиппокампа (Meyers и др., 1964; Meyers, Domino, 1964; Meyers, 1965; Douglas, Isaacson, 1966; Carlton, 1966; Meyers, Koenig,

1967; Coscina, Lach, 1967) или на септо-гиппокампальные связи (Warburton, 1969).

Подробно изучено изменение поведения при локальном введении антихолинергических веществ в различные подкорковые ядра (Grossman, 1964; Grossman, Peters, 1966; Kelsey, Grossman, 1969; Margules, Stein, 1969; Sepinwal, 1969; Hamilton и др., 1968). Атропин, введенный в область ретикулярных ядер таламуса, несколько ухудшает выработку пищевых рефлексов и значительно — оборонительных: на протяжении 180 сочетаний уровень реакции не поднимается выше 60%. После отмены атропина реакция постепенно повышается и в течение 120 сочетаний достигает контрольного уровня. Повторное применение атропина в течение 60 сочетаний существенно не влияет на условную реакцию. Безусловные реакции на электрическое раздражение вначале были нерегулярными, но на 3-й день все реакции осуществлялись быстро и четко. Введение атропина в ядра средней линии таламуса в 1-й день замедляет оборонительные реакции, даже безусловные, но на 2-й и 3-й день существенно облегчает выработку и выполнение условных пищевых и оборонительных реакций. При введении 12 мкг атропина в мезенцефалическую РФ (Grossman, 1968) крысы выглядят покорными, спокойными, но не ареактивными. Они менее подвижны при тестировании в аппарате открытого поля и не обнаруживают признаков эмоциональности, проявляющейся обычно в данной ситуации. Атропин вызывает снижение пищевой условной реакции нажима на рычаг; условная пищевая реакция различения аллей лабиринта не нарушается, но снижается скорость реагирования, что соответствует общему депрессивному действию вещества. Эффект атропина на условную оборонительную реакцию (прыжок через барьер) зависит от интенсивности безусловного подкрепления. При слабом электрическом раздражении (250 мкА) отмечалось легкое угнетающее действие, при более сильном (800 мкА) выполнение условной реакции избегания улучшается в силу снижения реактивности, ослабляющей нарушающие эффекты сильного болевого раздражения, при силе тока 500 мкА уровень реагирования почти не отличается от контрольного, но в ряде случаев наблюдалось слабое облегчение или ухудшение реакций. При сравнении эффектов действия атропина с эффектами локальных введений ацетилхолина, видно, что временное выключение атропином небольшого участка РФ не вызывает значительных изменений корковой активности и общего поведения животного, в то время как активация той же области дает значительный эффект.

Блокирование атропином (10—20 мкг) холинергических структур области перегородки (Hamilton и др., 1968) нарушает выработку условной реакции пассивного избегания, но не влияет на выработку пищевой реакции чередования выбора кормушек и условной активной реакции избегания, отмечалось замедление угашения оборонительной реакции. Эффекты атропина сходны с нарушением поведения, вызываемым сечением перегородки (McCleary, 1961; Zucker, 1965). Так как холиночувствительные области распределены широко в пределах лимбической и других подкорковых структур, изменения поведения при системной холинергической блокаде обусловлены влиянием антихолинергических веществ на многие области лимбической и других подкорковых структур, среди которых, возможно, холинергические структуры перегородки играют доминирующую роль. В то же время имеются данные (Гороян, Калюжный, 1969), что скополамин (0,1—0,2 мг/кг в/м) снижает у кроликов на 86% реакцию самостимуляции переднего и заднего гипоталамуса и облегчает реакцию избегания при стимуляции тех же точек.

Эффект действия скополамина обусловлен его действием на холинергический субстрат гипоталамуса. Ю. В. Буров (1970) также считает, что одной из областей приложения действия амизила на эмоциональные реакции (реакция угрозы) является передний гипоталамус и паравентикулярные ядра, структуры, участвующие в формировании внешних проявлений этой реакции. В то же время подавление агрессивной реакции убийства мышей наблюдается при введении метилатропина в латеральный гипоталамус крыс (Smith и др., 1970).

Антихолинергические вещества блокируют эмоциональную реакцию страха (Jacobsen, Skaarup, 1955; Holten, Sonne, 1955; Jacobsen, 1965; Ильюченок, Елисеева, 1966, 1967; Bignami, 1967; Ilyutchenok, 1968б; Елисеева, 1968; Daly, 1968; Bignami и др., 1968; Florio и др., 1969; Berger, Stein, 1969).

В опытах, проведенных в нашей лаборатории А. Г. Елисеевой, на кошках вырабатывалась условная эмоциональная реакция страха. В камере с решетчатым полом звучание гудка (2—3 сек) сочеталось с неизбегаемым ударом тока на лапы (0,5 сек, 100 в). Уже после 3—4 сочетаний при включении гудка стала отчетливо проявляться реакция страха, выражавшаяся в том, что животное замирало на месте, сжавшись в комок, втянув голову, закрыв глаза и прижав уши к голове. Нередко при этом наблюдалось мочеиспускание и дефекация. Иногда была и иная реакция — шипение, рыча-

ние, замахивание лапой, прыжки, однако такая агрессивная реакция наблюдалась обычно лишь в самом начале выработки условной реакции и с увеличением числа сочетаний сменялась пассивно-оборонительной. При применении 0,5—1 мг/кг в/м амизила уже через несколько минут условная реакция страха исчезала. При этом каких-либо изменений и ослаблений безусловной реакции на электрическое раздражение отмечено не было. Элементы агрессивной реакции — замахивание лапой, фырканье, шипение (там, где они были) — также сохранялись.

Блокирование амизилом и бензацином эмоциональной реакции страха выявлено также у собак (Ильюченок, Елисеева, 1966, 1967) и скополамином и амизилом у крыс (Jacobsen, Skaarup, 1955; Holten, Sonne, 1955; Bignami, 1967; Daly, 1968; Florio и др., 1969; Berger, Stein, 1969). Эффективность антихолинергических веществ объясняется тем, что эмоциональная реакция страха холинергична по своей природе (Ильюченок, Елисеева, 1967; Ilyutchenok, 1968б). Нейрохимическим субстратом реакции страха, вероятно, являются холинергические механизмы лимбической системы.

В настоящее время трудно сказать, блокада холинергических структур какой из функциональных областей мозга определяет характер изменения поведения при действии мускариновых антихолинергических веществ, хотя несомненно, что лимбическая система играет важную роль в механизмах этих изменений.

Вещества, блокирующие никотиновые холинорецепторы

Исследований действия никотиновых антихолинергических веществ на ВНД весьма мало. Изучены главным образом ганглерон и мекамиламин.

Ганглерон при подкожном введении (10 мг/кг) крысам нарушает пищевые двигательные условные рефлексы (Саватеев, 1957). При введении собакам 0,28—0,42 мг/кг п/к ганглерона обнаружено угнетение оборонительных условных рефлексов и сохранение пищевых (Григорян, 1961). По-видимому, расхождения в эффектах обусловлены большими различиями доз.

Мекамиламин в дозе 1,2—5 мг/кг ухудшает выработку у мышей условных оборонительных рефлексов в лабиринте и в опытах с перебежкой в другую камеру во избежание электрического раздражения, не снижая при этом моторной активности и безусловной реакции на болевое раздражение. Во влиянии на ВНД наблюдается двусторонний антагонизм.

с действием никотина. Четвертичное антихолинергическое вещество — триметидин — не влияет на образование условных реакций и не блокирует действия никотина на условные рефлексы (Oliverio, 1966; Oliverio и др., 1966а).

Вещества, влияющие на никотиновые и мускариновые холинорецепторы

Спазмолитин (дифацил) в малых дозах (0,01—0,1 мг/кг) оказывает стимулирующее действие на пищевые условные рефлексы у кроликов, большие дозы (1—5 мг/кг) угнетают условнорефлекторную деятельность, 10—15 мг/кг в/в вызывают полное блокирование ВНД и изменение общего состояния: двигательное беспокойство, нарушение координации движений, тремор. Подобные изменения вызывает и метилдифацил (0,1—1 мг/кг) (Денисенко, 1961а). Угнетение пищевых условных рефлексов отмечено и у собак (Крылов, 1954, 1955), латентные периоды оборонительных условных рефлексов удлиняются (Соловьев, 1955). У кошек с двигательными пищевыми условными рефлексами введение 40—100 мкг спазмолитина в РФ вызывает нарушение дифференцировок, при повышении дозы до 500 мкг отмечается снижение числа побежек. Подкожное введение 5—6 мг/кг вызывает нарушение двигательных реакций, ослабление дифференцировок, адинамию и мидриазис (Селиванова, Лазуко, 1963).

Пентафен (карамифен, парпанит, панпарнит, мерпанит) вызывает нарушение психического состояния людей, напоминающего атропиновые психозы (DeBoor, 1956; Михельсон и др., 1957). Введение 1—10 мг/кг пентафена вызывает угнетение двигательных пищевых условных рефлексов у собак (Михельсон и др., 1954), 10—20 мг/кг нарушают двигательные пищевые условные рефлексы у кроликов (Денисенко, 1961б) и условные пищевые (лабиринт) и оборонительные (перебежка на другую половину камеры) рефлексы у крыс и мышей (Лукомская, 1957; Рожкова, 1957), 20—50 мг/кг тормозят двигательные оборонительные условные рефлексы у мышей (Рожкова, 1957). Эти эффекты пентафена обусловлены центральным действием препарата, так как у четвертичного аналога они отсутствуют (Саватеев, 1957; Рожкова, 1957). Е. Л. Щелкунов (1962б) предполагает, что угнетение побежки — главное нарушение, вызываемое пентафеном у крыс с условными пищевыми лабиринтными рефлексами,— является следствием уменьшения пищевой возбудимости. В лабиринте, где крыса проходит тот же

путь, что и при пищевом подкреплении, условные оборонительные рефлексы тормозятся при введении пентафена, начиная с дозы 35 мг/кг в/бр, побежка же не нарушается даже при 60—75 мг/кг препарата, в то время как условнорефлекторная побежка при пищевых условных раздражителях была нарушена уже при введении 20 мг/кг. Следовательно, препарат влияет на механизмы условнорефлекторной деятельности.

Отчетливый эффект пентафена выявлен в отношении образования новых условных рефлексов и процессов внутреннего торможения.

Препарат в дозе 10 мг/кг затрудняет образование условных двигательных оборонительных рефлексов у мышей (реакция побежки в другую камеру — Саватеев, 1957) и крыс (реакция запрыгивания на поднятую выше пола площадку — Лукомская, 1957). Кроме того, пентафен в этой дозе растормаживает дифференцировки и затрудняет угашение условной оборонительной реакции (Саватеев, 1957).

Арпенал в дозе 20 мг/кг п/к вызывает нарушение двигательных пищевых условных рефлексов у крыс (Саватеев, 1957, стр. 40) и двигательных условных рефлексов у мышей (Саватеев, 1957). Пищевые двигательные условные рефлексы со свободным выбором кормушки у собак отчетливо нарушаются при действии 5 мг/кг арпенала (Лукомская, 1957), 10 мг/кг препарата не влияют на двигательные оборонительные условные рефлексы побежки в другую камеру у мышей, но тормозят образование новой — реакция вырабатывается медленнее.

Тропацин у собак с секреторными пищевыми условными рефлексами в малых дозах повышает положительные условные рефлексы без нарушения дифференцировок. Увеличение дозы вызывает нарушения корковой динамики, которые развиваются в три последовательные фазы: кратковременное повышение корковой возбудимости сменяется запредельным торможением с фазовыми явлениями (характер и тяжесть этих нарушений зависели от типологических особенностей животных) с последующим постепенным восстановлением корковой деятельности. При оптимальных дозах препарата увеличиваются безусловные пищевые и ориентировочные рефлексы, снижаются оборонительные рефлексы (Ильюченок, 1965).

После отмены тропацина характер течения условных рефлексов у большинства животных падает даже ниже нормы. У представителя слабого типа нервной системы, кроме того, отмечалось и снижение безусловных рефлексов.

Анализ экспериментального материала показал, что при повторных введениях одной и той же дозы тропацина действие его на корковую динамику ослабляется. Влияние той же дозы препарата проверялось несколько раз и после проведенного курса многократного (15-дневного) введения. При этом оказалось, что у животных слабого и возбудимого типа нервной системы условные рефлексы либо вовсе не изменялись, либо их повышение сравнительно с первоначальным действием препарата было несколько менее выражено. Что же касается животных сильного уравновешенного типа, то у них отчетливо выраженных изменений по сравнению с прежними данными отметить не удалось. Отмеченное снижение действия тропацина при повторных введениях может свидетельствовать о наличии привыкания к нему организма, что имеет значение для клинической практики.

Тропацин оказывает отчетливый терапевтический эффект при лечении экспериментальных невротических состояний, вызванных у собак угрожающей ситуацией.

На фоне выраженного экспериментального невроза (на 9—10-й день) ежедневно вводился тропацин в оптимальной дозе, ранее установленной для каждой собаки в отдельности. Уже на 2-й день введения препарата постепенно начали восстанавливаться сложные безусловные, натуральные и искусственно выработанные условные рефлексы, а к 9—15-му дню они достигли своего исходного уровня. Нормализация ВНД носила устойчивый характер. После того как у подопытных животных в продолжение месяца наблюдалось нормальное течение положительных и тормозных условных рефлексов, у них вновь с целью контроля был вызван экспериментальный невроз, затем исследование корковой динамики проводилось до полного ее восстановления без применения тропацина. У животных сильного уравновешенного и возбудимого типа нервной системы нормальная деятельность высших отделов центральной нервной системы восстановилась без какого-либо терапевтического вмешательства лишь на 46—67-й день. У собаки слабого типа восстановления корковой динамики не наблюдалось даже к 76-му дню, и лишь после проведенного 20-дневного курса лечения тропацином ВНД у такого животного нормализовалась.

Дифазин в дозе 10 мг/кг п/к вызывает угнетение двигательных пищевых условных рефлексов у крыс в лабиринте (Саватеев, 1957), в дозе 20 мг/кг угнетает двигательные оборонительные условные рефлексы у мышей, выработанные по двукамерной методике (Саватеев, 1957). В опытах Н. Я. Лукомской (1957) на собаках дифазин в дозе 5—

15 мг/кг значительно нарушает, вплоть до полного выпадения, условную пищевую двигательную реакцию со свободным выбором кормушки, безусловные пищевые рефлексы сохраняются.

Изоверин в дозе 20—40 мг/кг в/бр удлиняет латентные периоды условных реакций у крыс слабого типа ВНД, у сильного типа тот же эффект наблюдается при введении 50 мг/кг, эта доза у животных слабого типа вызывает полное угнетение условнорефлекторной деятельности. Дифференцировочное торможение нарушается при введении 20 мг/кг крысам слабого типа и 40 мг/кг — сильного типа. Повышение дозы до 75—100 мг/кг вызывает у всех животных глубокие нарушения ВНД (Невельчук, 1962).

Оксилидин (0,05—0,1 мг/кг в/в и 1—5 мг/кг п/к кроликам) вызывает торможение условнорефлекторной деятельности — удлиняется латентный период пищевых условных рефлексов, снижается амплитуда двигательных ответов, выпадают ответы на отдельные раздражители, интенсивность этих изменений нарастает при увеличении дозы (Рощина, 1964, 1966). При действии оксилидина легче и быстрее развивается угасательное и углубляется дифференцировочное торможение. Оксилидин обладает как антихолинергическими, так и адреноблокирующими свойствами (Машковский, Зайцева, 1962), его эффект на ВНД предотвращается и блокируется антихолинэстеразными веществами (эзерином и галантамином) и адреномиметическими веществами (фенамином и пиридролом). Однако антагонизм между оксилидином и адреномиметическими веществами проявляется лишь в ограниченном диапазоне доз.

Апрофен изучен очень мало, известно лишь, что он нарушает ВНД (Саватеев, 1957).

По силе действия на условнорефлекторную деятельность кроликов антихолинергические вещества смешанного действия располагаются следующим образом: апродилин>апрофен>пентафен>метилдифацил>спазмолитин. При сопоставлении с мускариновыми антихолинергическими веществами выявлено, что амизил оказывает более выраженное действие, чем все перечисленные соединения (Денисенко, 1965; Машковский, Рощина, 1969; Рощина, 1969).

* * *

Для понимания изменений ВНД необходимо рассмотреть возможный нейронный механизм действия веществ, влияющих на холинорецепторы мозга.

В последние годы получены доказательства наличия холинергических рецепторов в коре больших полушарий. Мускариновые антихолинергические вещества на корковом уровне блокируют ЭЭГ-активацию (Смирнов, Ильюченок, 1962; Kanai, Szerb, 1965), прямой корковый ответ (Окуджава, 1963; Виноградова, 1967) и отрицательную фазу ретикуло-коркового ответа (Ильюченок, и др., 1969), вызывают рост амплитуды первичного положительно-отрицательного коркового ответа на раздражение сенсорных афферентов (Chatfield, Purpura, 1954; Баклаваджян, 1964) и изменяют спонтанную и вызванную активность корковых нейронов (Krnjević, Phillis, 1961; Phillis, York, 1967; Ильюченок, Гилинский, 1969).

Мускариночувствительность корковых нейронов очень четко выявляется в экспериментах с микроэлектрофоретическим подведением холинергических веществ (Spehlmann, Kapp, 1961; Krnjević, 1964; Crawford, Curtis, 1966). Выяснено, что холиночувствительные клетки располагаются в основном на глубине 0,8—1,3 мм от поверхности (IV—V слои коры) и глубже. По мнению Крниевича (Krnjević, 1964), холинергические терминали, иннервирующие чувствительные к ацетилхолину клетки коры, принадлежат к системе восходящих из подкорковых областей волокон.

В пределах коры холинергические терминали оканчиваются в основном в глубинных слоях, содержащих большие пирамидные клетки (Krnjević, Silver, 1963, 1965). Вдоль поверхности коры сигнал распространяется преимущественно путем U-образных колен, огибающих борозду. Холинергические же волокна в первом слое Крниевич (Krnjević, 1967) считает коллатералями аксонов глубинных пирамид. Однако можно думать, что холинергические волокна молекулярного слоя также являются аксонами ретикулярных нейронов. Эти аксоны поднимаются в кору из подкорковых структур и иррадиируют по первому слою коры (Lorente de No, 1943; Scheibel M., Scheibel A., 1958), образуя множество контактов с апикальными дендритами корковых клеток. Следовательно, изменения ВНД, как и изменения некоторых электрофизиологических феноменов (вызванные потенциалы, нейронная активность), при действии антихолинэстеразных и холиномиметических веществ связаны с возбуждением, а при действии антихолинергических веществ — с блокадой мускариночувствительных холинергических структур коры мозга, вероятно, в области аксодендритных синапсов.

Антихолинергические вещества в молекулярном слое коры угнетают синаптическое возбуждение как апикальных дендритов глубинных клеток, так и тормозных вставочных нейронов, причем последних наиболее сильно. Возможно, блокирование ретикулярного и возвратного торможения определяет картину нарушений ВНД и «антихолинергических психозов». Уже на уровне отдельных нейронов коры обнаруживается двойственный характер действия холинолитических веществ на ЦНС. Снижение частоты ритмической активности значительного числа корковых нейронов и повышение порога реакции части нейронов, отвечающих увеличением частоты разрядов на высокочастотную стимуляцию РФ, свидетельствуют об угнетающем влиянии антихолинергических веществ на некоторые элементы ЦНС. В то же время рост частоты спонтанной активности определенного количества клеток коры, увеличение числа спайков в ответах части нейронов на низкочастотные периферические стимулы и устранение феномена торможения нейронов при высокочастотном раздражении РФ или конечности показывают, что деятельность отдельных компонентов ЦНС облегчается при введении антихолинергических веществ. В частности, вероятно, с этими механизмами связаны некоторые эффекты антихолинергических веществ, облегчающие двигательные рефлексы (Чугунова, 1966). Характерно, что и в общем поведении наблюдается усиление двигательной активности. Значительные изменения ВНД при действии этих веществ происходят от активности тех подкорковых областей, где имеются холинергические механизмы, в первую очередь РФ ствола мозга и лимбической системы (Ильюченок, 1965; Ильюченок, Гилинский, 1970). Достаточно убедительных данных о наличии никотиночувствительных холинергических структур в коре мозга нет, в то время как в стволовой части и в структурах лимбической системы они обнаружены.

ГЛАВА II

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН, ДЕПОНИРОВАНИЕ И РЕЦЕПЦИЮ КАТЕХОЛАМИНОВ И СЕРОТОНИНА

НОРАДРЕНАЛИН И АДРЕНАЛИН

В большинстве исследований влияние катехоламинов на ВНД изучалось при системных путях введения. Весьма разнообразные реакции возникают у людей при введении адреналина: у одних возникает возбуждение, веселость, у других, наоборот, напряженность, беспокойство, волнение или страх, в некоторых случаях наблюдались даже галлюцинации. При таких же способах введения поведенческих эффектов норадреналина у людей не наблюдалось (Rothballer, 1959).

Выявлено угнетение исследовательского поведения при внутрибрюшинном введении 0,2 мг/кг адреналина крысам, что объясняется повышением чувства страха (Holland, Gupta, 1967). Введение норадреналина (0,5 мг/кг п/к) крысятам в раннем постнатальном периоде приводит к тому, что в последующем животные становятся более эмоциональными (Young, 1964). Ротбаллер (Rothballer, 1959), однако, не считает эмоциональное состояние, возникающее под влиянием адреналина, «истинными» эмоциями, а рассматривает их как результат пробуждающего действия его на ЦНС. В отношении пищевого поведения при изучении эффектов локальных введений адреналина и норадреналина получены данные об участии адренергических механизмов лимбической системы, в особенности заднего гипоталамуса, в его регуляции (Grossman, 1969а; Ониани, Абзианидзе, 1969; Sharpe, Myers, 1969; Beaton, Crow, 1969; Fisher, 1969; Slangen, Miller, 1969; Coons, Quarterman, 1970, и др.).

Преобладание активирующего либо депримирующего эффекта адреналина и норадреналина на условные рефлексы в большой степени зависит от способа введения препаратов,

от величины вводимой дозы, вида и типологических особенностей животных (Прибыткова, 1936; Кузьменко, 1938; Изергина, 1949; Sharpless, 1959; Wurtman и др., 1959; Biro и др., 1960; Михельсон, Щелкунов, 1963; McMillan, 1968). Для адреналина характерна фазность изменений поведения (Борковская, 1959 и др.). У собак в первой фазе действия адреналин (через 5—9 мин) повышает величину пищевых условных рефлексов и растормаживает дифференцировки, во второй фазе через 1,5 ч и в последующие 2—5 дней условнорефлекторная деятельность снижается (Денисова, 1962). У кроликов наблюдается угнетение пищевых условных рефлексов без периода предварительного повышения условнорефлекторной деятельности (Калинина, 1962). При сравнении изменений ВНД у собак при введении одинаковых доз адреналина и норадреналина отмечается отсутствие начального возбуждающего эффекта норадреналина на условные рефлексы и общее поведение (Денисова, 1964). Слюнные пищевые условные рефлексы более чувствительны, чем двигательные к действию как адреналина, так и норадреналина (Денисова, 1962). Норадреналин в дозе 15—20 мкг в/в лишь частично тормозит двигательные пищевые рефлексы, но сильно угнетает слюнные условные рефлексы (Floru и др., 1963).

Довольно противоречивы данные о действии адреналина и норадреналина на оборонительные условные рефлексы. Так, не обнаружено эффекта адреналина в дозе 1—5 мкг/кг в/в (Rothballer, 1959) и 0,05—0,4 мг/кг в/бр (Gupta, Holland, 1969a) на условную реакцию избегания у крыс.

При одновременной регистрации поведенческих и электроэнцефалографических эффектов у кошек и кроликов Гавличек (Havlíček, 1963) в действии адреналина (5—50 мкг/кг в/в) выявил 2 фазы: во время фазы ЭЭГ активации подавляются условные и безусловные пищевые рефлексы и усиливаются оборонительные, во время фазы поздней синхронизации, наоборот, усиливаются пищевые условные рефлексы, так что даже условные оборонительные сигналы вызывают пищевые реакции.

Эффект адреналина на условные рефлексы зависит от типологических особенностей животных (Копейкина, Шматько, 1955): слабый неуравновешенный тип животных более чувствителен к адреналину, чем сильный уравновешенный (Изергина, 1949). Но имеются данные (Floru и др., 1963), что наиболее чувствительны к норадреналину неуравновешенные животные, которые могут принадлежать и к сильному типу нервной системы.

Однако эффекты адреналина и норадреналина при системном введении трудно объяснить непосредственным действием

этих веществ на нейроны мозга, так как эти вещества не проникают через ГЭБ, за исключением гипоталамуса (Weil-Malherbe, 1960). Следовательно, эти изменения ВНД объясняются скорее вторичным эффектом адреналина и норадреналина, опосредованным изменениями вегетативной нервной системы. Иллюстрацией зависимости эффекта адреналина от способа введения могут служить опыты Гроссмана (Grossman, 1969а). Кристалл адреналина или норадреналина (1—5 мкг), введенный в латеральную зону гипоталамуса крыс, вызывает пищевое поведение, которое наблюдается на фоне седативного состояния. При системном введении адреналина и норадреналина животное отвергало пищу при наличии поведенческой реакции пробуждения. Введение адреналина (1,4 мкг) в вентрально-задний отдел гипоталамуса крыс нарушает координацию движений и в то же время увеличивает число нажатий на рычаг, что приводит к повторным инъекциям вещества — эффект положительного подкрепления (Olds J., Olds M., 1958). Различие эффектов катехоламинов у цыплят в разные сроки после рождения также, вероятно, связано с изменением проницаемости ГЭБ (Key, Marley, 1962). Системное введение катехоламинов цыплятам в возрасте до 4 недель, когда ГЭБ еще не сформировался, вызывало электроэнцефалографический и поведенческий сон. Введение этих веществ в более поздние сроки при сформировавшемся ГЭБ приводило к электроэнцефалографической и поведенческой реакции пробуждения.

Адреналин или норадреналин, введенный в желудочки мозга кошке в дозах 20—80 мкг, вызывает в первые минуты глотательные и рвотные движения, затем постепенно в течение 10—20 мин развивается наркотическое состояние, аналгезия и ступор (Feldberg, Sherwood, 1954; Grunden, 1969). Подобные изменения поведения возникают при введении адреналина в желудочки мозга мышей (Haley, McCormick, 1957), обезьян (Wada, 1962), овец (Palmer, 1959) и человека (Sherwood, 1955). При применении меньших доз наступают изменения двигательной активности животных, причем чаще ее угнетение, чем возбуждение. Более чувствительным индикатором центрального депрессивного действия адреналина и других симпатомиметических аминов (изопротеренол, норадреналин, фенилэфрин и др.) является исследовательское поведение, чем просто двигательная активность. Уже 3 мкг адреналина, введенные в боковой желудочек мозга крысы, значительно снижают исследовательскую двигательную активность, а 10 мкг вызывают 50%-ное подавление (Grunden, 1969). Сравнительное изучение различных биогенных аминов выявило наиболее сильный эффект у изопротеренола, затем у

адреналина и слабый — у норадреналина. Однако связать депрессивный эффект с влиянием на β-адренорецепторы мозга не удалось, так как предварительное введение как β-адреноблокатора (пропранолол, 175 мкг в/м), так и α-адреноблокатора (феноксибензамин, 20 мг/кг п/к) усиливало его. Возможно, центральные адренорецепторы не идентичны периферическим α- и β-рецепторам.

Выявлена зависимость эффектов норадреналина от исходной активности животного. Введение в боковой желудочек мозга крысы 10 мкг вызывало увеличение двигательной активности только у крыс, обладающих исходной высокой активностью; 50 и 100 мкг — увеличивали период двигательной активности у всех крыс, 200 мкг вызывали полное прекращение активности и ступор (Herman, 1970a). Вероятно, существует параллелизм между выраженностью двигательной активности и уровнем метаболизма катехоламинов в мозгу. У более активных крыс норадреналин при введении его в боковой желудочек меньше поглощается мозговыми депо (Stone, DiCara, 1969) и наблюдается более высокая уринарная экскреция (Smith, Dugal, 1964; Beneš, Benešová, 1964). У агрессивных крыс синтез норадреналина в мозгу на 52% повышен (Goldberg, Salama, 1969).

В некоторых исследованиях (Myers, 1964) адренергическая стимуляция разных гипоталамических областей у кошек (латеральной, дорсо- и вентромедиальной, передней и задней) приводит к одинаковым изменениям поведения: малые дозы адреналина (5—10 мкг) вызывают у кошек дремоту, большие (25—50 мкг) — сон, кошки не просыпаются даже при болевых раздражениях. Адренергическая стимуляция дорсомедиального таламуса вызывала игровое поведение: прыжки, отскакивания, удары лапой и т. д. По данным В. А. Вахинга и Л. Х. Алликметса (1970) эффекты введения норадреналина (300 мкг) в гипоталамус незначительны и выражаются в кратковременной реакции настораживания и саливации.

В опытах Эрнандес-Пеона и др. (Hernandez-Peon и др., 1963) с локальным введением адреналина и норадреналина (в передне- и вентромедиальные гипоталамические области, верхушку медиальной преоптической области, дорсально-прекомиссуральный и септальный компоненты медиальной связки переднего мозга, латеральную границу заднего гипоталамического ядра) дремотное состояние кошек сменялось бодрствованием, появлялась настороженность. У бодрствующих кошек, находящихся в спокойном состоянии, подобные введения вызывали двигательную гиперактивность, ненаправленную ярость.

Введение норадреналина в медиальную часть мезенцефалической РФ кошки уже через 50 сек вызывало гиперактивность, появление неадекватной реакции ярости и подавление пищевых двигательных условных рефлексов, что не было связано с угнетением пищевого поведения, так как у животных наблюдалась гиперфагия. Угнетение условнорефлекторной деятельности наблюдалось и при введении норадреналина в дорсомедиальную область мезенцефалической РФ, но без эмоциональных реакций, а на фоне реакции настораживания. В обоих случаях наблюдалась десинхронизация ЭЭГ (Чхартишвили, 1969). Введение адреналина и норадреналина (30 мкг) в желудочек мозга собакам не выявило значительных нарушений оборонительных и слюнных пищевых условных рефлексов (Traczyk, 1964). Условные рефлексы нарушаются лишь теми дозами адреналина, которые вызывают у животных летаргическое состояние (Kosman, Gerard, 1955). Введение 10—15 мкг норадреналина в дорсально-задний гипоталамус увеличивает оборонительные условные рефлексы (Калюжный, 1962), при введении в вентральную область миндалины норадреналин (3—5 мкг) повышает условный рефлекс нажима на рычаг для получения еды и снижает условную реакцию, подкрепляемую водой (Grossman, 1964).

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ НОРАДРЕНАЛИНА — 3,4-ДИОКСИФЕНИЛАЛАНИН И ДОФАМИН

Дофамин является предшественником норадреналина (рис. 1) и, вероятно, играет самостоятельную роль в нейрохимических механизмах мозга (Hornykiewicz, 1966; Ungerstedt и др., 1969). Основное количество дофамина находится в хвостатом ядре и скорлупе (Bertler, Rosengren, 1959; Ehringer, Hornykiewicz, 1960; Bertler, 1961, 1963), меньше — в черной субстанции среднего мозга (Bertler, 1961; Bertler и др., 1964; Hornykiewicz, 1966). Лишь небольшая часть дофамина превращается в норадреналин (Carlsson и др., 1960), остальное количество подвергается окислительному дезаминированию, причем скорость обмена дофамина выше, чем норадреналина (Praag, 1967). Все это позволяет предположить, что дофамин может служить медиатором в определенных областях мозга, в частности в экстрапирамидной системе (Bertler, Rosengren, 1966; Hornykiewicz, 1966).

Дофамин, как и норадреналин, плохо проникает через ГЭБ (Marley, 1966), но их содержание в мозгу повышается при введении 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА), хорошо проходящего через ГЭБ. ДОФА является предшественником до-

фамина и норадреналина, но его физиологическая роль изучена мало. ДОФА, введенный ионтофоретически, усиливает разряды корковых нейронов у кошек, тогда как дофамин, норадреналин и адреналин угнетают их (Krnjević, Phillis, 1963). У 28-дневных цыплят ДОФА вызывает электроэнцефалографическую и поведенческую реакцию пробуждения, тогда как дофамин, норадреналин и адреналин — электроэнцефалографический и поведенческий сон (Marley, 1966). Дофамин, введенный в желудочек мозга в дозе 200—400 мкг, вначале усиливает настороженность с небольшим нарушением координации движений и вегетативные реакции (рвоту, дефекацию), которая затем сменяется более спокойным состоянием (Wada и др., 1963). Небольшие дозы ДОФА (30 мг/кг в/бр) также усиливают настороженность у обезьян (Wada, McGeer, 1966), большие дозы (100—700 мг/кг в/бр) — психомоторное возбуждение, одышку, пилоэрекцию и усиление агрессивности у крыс (Xhenseval, 1965; Zetler, Otten, 1969; Randrup, Munkvad, 1969) и мышей (Everett, Wiegand, 1962; Kletzkin, 1968).

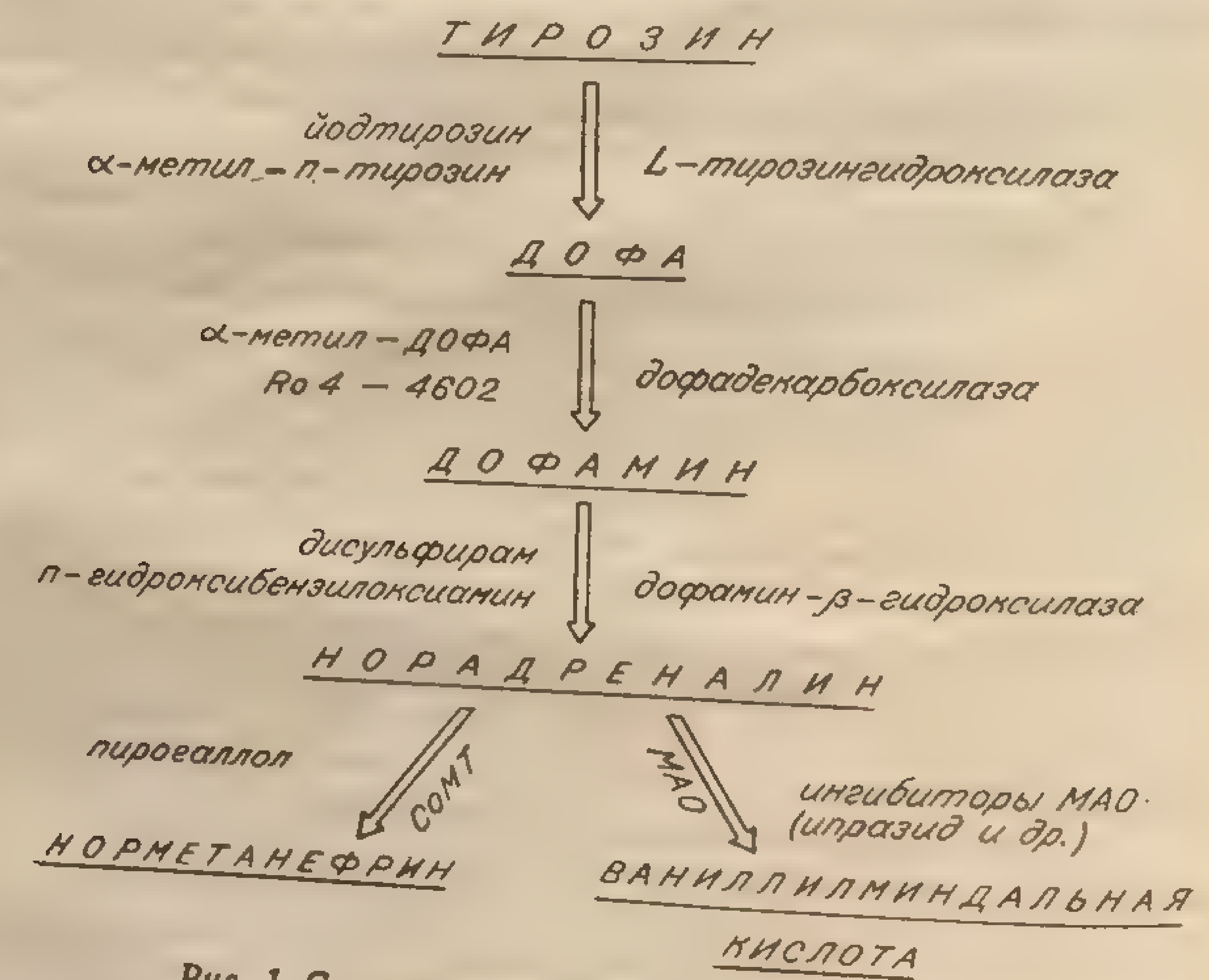


Рис. 1. Схема синтеза и разрушения катехоламинов.

ДОФА вызывает стереотипное поведение, подобное тому, какое наблюдается при введении фенамина и которое не блокируется при угнетении дофамин-β-гидроксилазы дисульфирамом. Возможно, такое поведение является следствием

повышения содержания в мозгу дофамина (Scheel-Krüger, Randrup, 1967). Однако заметное повышение уровня дофамина в мозгу при введении ДОФА опережает изменения в поведении животных (Everett, Wiegand, 1962). Что касается двигательного возбуждения, то в этом эффекте ДОФА существенную роль играет норадреналин, так как оно у мышей предотвращается ингибитором допамин-β-гидроксилазы дисульфирамом — веществом, блокирующим превращение дофамина в норадреналин (Maj и др., 1968). Данные об изменении уровня катехоламинов в мозгу при введении ДОФА противоречивы: в одних исследованиях (McGeer и др., 1963) наблюдалось повышение содержания как дофамина, так и адреналина, в других (Seiden, Carlsson, 1964) — повышения содержания норадреналина в мозгу обнаружено не было, хотя уровень дофамина значительно возрастал.

Эффект ДОФА на поведение и на уровень катехоламинов усиливается предварительным введением ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (Carlsson и др., 1960; Marley, 1966; Wada, McGeer, 1966; Zetler, Otten, 1969). ДОФА временно и частично устраняет седативный эффект резерпина у животных, что связано с повышением катехоламинов в мозгу (Carlsson и др., 1957; Everett, Toman, 1959; Seiden, Hanson, 1964; Seiden, Peterson, 1968а). Этот эффект потенцируется ингибиторами МАО (Everett и др., 1964; Bunney, Davis, 1965).

Единичные работы отмечают изменение условных рефлексов при введении дофамина и ДОФА. Так, введение дофамина в желудочки мозга кошек в дозе 200—400 мкг вызывает угнетение оборонительных условных рефлексов при усилении безусловных реакций на электрическое раздражение. Противоположные результаты получены при внутрибрюшинном введении ДОФА: 20—50 мг/кг повышают число условных реакций до 100% и снижают латентный период этих реакций у кошек. Несмотря на замедленность двигательных реакций, выполнение условного рефлекса было точным и уверенным (Wada и др., 1963).

Выявлено и торможение при введении ДОФА разных типов условных реакций (Eiduson, 1959; Boff, Heise, 1963; Scheckel и др., 1965). В опытах на обезьянах при введении 30 мг/кг ДОФА выявлено кратковременное угнетение (на 50%) пищевых условных инструментальных рефлексов, в течение последующих 2 ч скорость условных реакций возвращалась к норме или даже превышала ее, безусловные пищевые реакции при этом не изменялись (Wada, McGeer, 1966). У крыс с условной оборонительной реакцией нажима на рычаг 200 мг/кг в/бр ДОФА угнетают как условную реакцию, так и общую двига-

тельную активность (Boff, Heise, 1963). Более низкие дозы не изменяют поведения, но их депрессивное действие усиливается предварительным введением ипрониазида. Предполагается, что этот эффект является результатом повышения содержания дофамина в мозгу (Scheckel и др., 1969). Возможно, что угнетение поведения под влиянием ДОФА обусловлено периферическим действием его физиологически активных метаболитов, так как избирательная блокада периферической декарбоксилазы 50 мг/кг серилтриоксибензилгидразина (Ro 4-4602) предотвращает это угнетение, но сохраняет и усиливает возбуждающий эффект ДОФА на условнорефлекторную деятельность (Butcher, Engel, 1969; Scheckel и др., 1969) и общую двигательную активность (Bartholini и др., 1969; Butcher, Engel, 1969; Scheckel и др., 1969). Отмечено снятие ДОФА угнетающего влияния резерпина на условные и безусловные оборонительные реакции (Wada и др., 1963; Seiden, Peterson, 1968а). Восстановление условной оборонительной реакции при этом соответствует по времени повышению уровня дофамина в мозгу (Seiden, Peterson, 1968а).

Следовательно, угнетающий эффект внутрижелудочкового введения дофамина, противоположный системному введению ДОФА, может и не быть специфическим. Аналогичный угнетающий эффект на условные оборонительные рефлексы у кошек вызывало также внутрижелудочковое введение адреналина (30—50 мкг), серотонина (200—400 мкг), ацетилхолина (10—60 мкг) и бульбокапнина (200 мкг—2 мг) (Wada и др., 1963).

СЕРОТОНИН И МЕКСАМИН

При системном введении серотонин вызывает у мышей, крыс и кошек седативное состояние; у кроликов малые дозы вызывают седативное состояние, большие — возбуждение. Изменение поведения при введении серотонина в желудочки мозга имеет сходные черты с нарушением его при внутрижелудочковом применении ацетилхолина, антихолинэстеразных веществ и адреналина (Feldberg, Sherwood, 1954), что свидетельствует, вероятно, о реакциях со стороны паравентрикулярной серой субстанции. После введения серотонина у животных нарушается координация движений, развивается ступорное состояние, явление каталепсии (Garattini, Valzelli, 1965; Громова, 1966). По данным А. Д. Ноздрачева (1962), введение серотонина вызывает изменение лишь двигательных функций, но не сопровождается возникновением каталепсии и даже периодически растормаживает уже выработанную оптикогенную каталепсию.

Введение серотонина вызывает угнетение условнорефлекторной деятельности (Floru и др., 1958; Gessner и др., 1961, и др.). Начиная с дозы 0,5 мг/кг в/бр серотонин удлиняет скрытый период и тормозит оборонительные рефлексы у крыс (Grandjean, Bättig, 1957). Но даже при введении 3 мг/кг серотонина угнетение оборонительных рефлексов было очень слабым и кратковременным; в большей степени угнетаются пищевые условные рефлексы (Ray, 1965a). Причем торможение условных реакций у крыс отмечено при введении доз, не вызывающих заметного изменения двигательных функций 10 мг/кг п/к); более высокие дозы (40—50 мг/кг) эффекта не усиливают (Cook, Weidley, 1957; Pfeiffer, Jenney, 1957).

Детальный анализ действия серотонина на ВНД проведен А. Д. Ноздрачевым (1962), который показал, что малые дозы серотонина (0,05—0,025 мг/кг) усиливают процессы условного возбуждения без нарушения процессов дифференцировки, большие (1 мг/кг) — снижают положительные условные рефлексы до 16—60%.

Однако ввиду того, что серотонин плохо проникает через ГЭБ (Garattini, Valzelli, 1965), данные, полученные при системных введениях серотонина не могут быть использованы для объяснения механизма его центрального действия, более эффективным является непосредственное введение в мозг.

При введении 270 мкг серотонина вместе с 135 мкг ипрониазида в желудочки мозга кошкам с оборонительными условными рефлексами отмечено лишь некоторое удлинение реакции без ее угнетения (John и др., 1958). Используя методику самоинъекции веществ в различные области мозга, Олдс и Олдс (Olds J., Olds M., 1958) показали наличие седативного эффекта у крыс при введении серотонина в теленцефалические области мозга. Поисковая двигательная реакция, настораживание, резко выраженная саливация наблюдались при введении кошкам серотонина в базолатеральную часть миндалевидного комплекса и грушевидную кору (Allikmets и др., 1969; Вахинг, Алликметс, 1970).

Значительный интерес представляет изучение характера изменений ВНД при введении мексамина (Gessner и др., 1961; Арутюнян, Рощина, 1966; Норкина, Стрелков, 1970) — вещества, по химическому строению и фармакологическим свойствам близкого к серотонину и проникающего через ГЭБ в мозг. При введении 0,5 мг/кг в/в мексамина у части кроликов уменьшаются латентные периоды пищевых условных рефлексов, растормаживаются дифференцировки и увеличивается число межсигнальных реакций. При введении 1—2 мг/кг в/в или 3—5 мг/кг п/к условнорефлекторная деятельность угнета-

ется вплоть до полного выпадения условных и безусловных рефлексов. В дозах, вызывающих слабый тормозной эффект, мексамин усиливает угасательное и дифференцировочное торможение. У крыс при пероральном введении мексамин в дозах 10—15 мг/кг вызывал угнетение условнорефлекторной деятельности, интенсивность и длительность которого зависят от дозы препарата и индивидуальных особенностей подопытных животных (Арутюнян, Рощина, 1966).

ПРЕДШЕСТВЕННИК СЕРОТОНИНА — 5-ОКСИТРИПТОФАН

5-Окситриптофан при системных введениях хорошо проникает в мозг, где он, декарбоксилируясь, превращается в серотонин (рис. 2) и тем самым дает возможность поддерживать высокую концентрацию серотонина в течение длительного времени. Малые дозы 5-окситриптофана уменьшают двигательную активность животных и вызывают некоторый седативный эффект (Bogdanski и др., 1958), большие (50—75 мг/кг в/в) — вызывают у животных двигательное беспокойство, нарушение координации движений, тремор головы и туловища, ослабление реакции на зрительные и слуховые раздражения и агрессивность (Udenfriend и др., 1957; Himwich, Costa, 1960; Cronheim, Gourzis, 1960; Ильюченок, 1965). Химвич и Коста (Himwich, Costa, 1960) показали, что при введении 5-окситриптофана (5—7 мг/кг в/в) вместе с ингибитором МАО транилципромином (2 мг/кг в/в) повышение серотонина в миндалевидном комплексе и грушевидной коры у собак хорошо коррелирует с проявлением агрессии, а, по данным Л. В. Глушко и А. П. Гилева (1969), через 30—60 мин после введения 50 мг/кг в/бр 5-окситриптофана у кошек блокируется условная эмоциональная реакция страха, т. е. в период, когда повышается уровень серотонина в мозгу, этот эффект 5-окситриптофана снимается М-антагонистами (октадин, 4 мг/кг в/в) и Д-антагонистами (мексамин, 2 мг/кг в/в) серотонина. Предполагается, что центральные серотонинореактивные структуры принадлежат к особому типу рецепторов, отличающихся от периферических. Возможно, появление агрессивных реакций является следствием угнетения реакции страха.

При изучении изменений ВНД выявлено, что 5-окситриптофан угнетает условные рефлексы у голубей (Aprison, 1965), крыс (Aprison, Hingtgen, 1966; Гилев, 1969), кошек и обезьян (Wada и др., 1963; Wada, McGeer, 1966) и у собак (Birk и др., 1961). Отмечено, что в определенных дозах 5-окситриптофан у крыс угнетает только пищевые условные рефлексы (Aprison, Hingtgen, 1966), но не оборонительные (Кузьмиц-

ТРИПТОФАН

п-хлорфенилаланин
эскулетин
H22/54
α-метил-ДОФА

триптофангидроксилаза

5-ОКСИТРИПТОФАН

α-метил-ДОФА
Ro 4-4602
NSD-1015

5-окситриптофандекарбоксилаза

СЕРОТОНИН (5-ОКСИТРИПТАМИН)

оксииндол-О-метилтрансфераза

5-ОКСИ-N-МЕТИЛТРИПТАМИН

N-АЦЕТИЛСЕРОТОНИН

ингибиторы МАО
(ипразид и др.)

МАО

БУФОТЕНИН

МЕЛАТОНИН

5-ОКСИИНДОЛАЦЕТАЛЬДЕГИД

альдегиддегидрогеназа

алкогольдегидрогеназа

5-ОКСИИНДОЛУКСУСНАЯ КИСЛОТА

5-ОКСИТРИПТОФОЛ

Рис. 2. Схема синтеза и разрушения серотонина.

кий, 1962); это может быть связано с угнетением потребления пищи (Soulairac, 1969).

Детальное изучение влияния 5-окситриптофана на ВНД проведено М. Л. Ворониной и Н. А. Тушмаловой (1963) в опытах на кроликах. Угнетающее действие 5-окситриптофана (0,05—6 мг/кг в/в) проявилось в увеличении латентных периодов пищевого условного рефлекса и в уменьшении числа межсигнальных реакций. Глубина торможения и длительность эффекта зависели от дозы вещества. Степень торможения условнорефлекторной деятельности снижается с увеличением дозы, при больших дозах уменьшение количества межсигнальных реакций было менее выраженным. У некоторых животных при введении 0,5 мг/кг 5-окситриптофана наблюдался возбуждающий эффект.

Одним из доказательств, что изменения ВНД при введении 5-окситриптофана обусловлены действием повышенного уровня серотонина, может служить усиление этих изменений ингибиторами МАО, которые, угнетая этот фермент, нарушают один из путей инактивации серотонина (Udenfriend и др., 1957; Aprison, 1965). Длительность и выраженность угнетения условной реакции нажатия на рычаг у обезьян значительно повышались при предварительном угнетении МАО введением 50 мг/кг ипрониазида за 18 час до применения 10 мг/кг 5-окситриптофана (Wada, McGeer, 1966). Угнетающий эффект 5-окситриптофана не связан с периферическими эффектами, а является следствием повышения содержания серотонина в мозгу, так как угнетение способности к обучению мышей в лабиринте отмечается и при введении 5-окситриптофана вместе с периферическим антисеротониновым веществом БАС (Woodley, 1962).

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИНТЕЗ АМИНОВ

α-Метил-*п*-тирозин

Для снижения уровня катехоламинов в мозгу может быть использован α-метил-*п*-тирозин (α-МТ, α-МПТ). Это вещество угнетает тирозингидроксилазу и тем самым препятствует переходу тирозина в ДОФА — блокирует синтез катехоламинов. При действии α-МПТ отмечается укорочение периодов парадоксального сна (Weitzman и др., 1969), седативное состояние и угнетение условных рефлексов (Weissman, Koe, 1965; Spector и др., 1965; Hanson, 1965; Moore, 1966; Rech и др., 1966), причем у крыс, живущих изолированно, это депрессивное действие α-МПТ менее выражено, чем у крыс, живущих группами (Pirch, Rech, 1968a), и более выражено у высокоак-

тивных крыс, чем у малоактивных (Rosecrans, Sheard, 1969; Rosecrans, 1970). Угнетение условного оборонительного рефлекса α-МПТ (100—200 мг/кг) у крыс связано со снижением норадреналина и дофамина в мозгу, так как отмечается определенный параллелизм в этих эффектах (Rech и др., 1966). Подтверждением этого положения является восстановление реакции избегания у крыс, нарушенной α-МПТ (50 мг/кг), последующим введением 100 мг/кг ДОФА (Moore, Rech, 1967б) или введением ингибиторов МАО транилципрамина и β-фенилизопропилгидразина. Содержание норадреналина при этом достигает исходного уровня (Moore, Rech, 1967а). Однако механизм действия α-МПТ на ВНД не ясен. Ввиду того, что угнетение условных рефлексов наблюдается при применении токсических доз, предполагается даже (Weiss, Laties, 1969), что оно обусловлено генерализованным токсическим действием α-МПТ, хотя подобному предположению противоречат данные о наличии депрессивного поведения и снижении содержания катехоламинов без сопутствующих токсических явлений при многократном введении малых доз α-МПТ (Rech и др., 1966). Доказательством непрямого действия α-МПТ являются также данные об ослаблении его угнетающего действия при предотвращении опустошения запасов катехоламинов ингибиторами МАО (Moore, Rech, 1967а) и усилении эффектов при предварительном истощении катехоламиновых депо резерпином (Hanson, 1966; Menon и др., 1967; Rech и др., 1968) или тетрабеназином (Rech и др., 1968).

α-Метил-ДОФА

С уменьшением уровня катехоламинов в мозгу связано снижение пищевых и оборонительных условных рефлексов у крыс (Ray, Bivens, 1965; Scheckel и др., 1969) и кошек (Hanson, Henning, 1967) при действии α-метил-ДОФА (120—200 мг/кг) — вещества, угнетающего синтез катехоламинов путем торможения ДОФА-декарбоксилазы (см. рис. 1). Возможно и превращение α-метил-ДОФА в α-метил-дофамин и α-метил-норадреналин, которые менее активны, чем дофамин и норадреналин, но могут их замещать как ложные медиаторы (Carlsson, 1966; Shore, 1966).

Тетурам

Тетурам (дисульфирам, антабус) и его активный метаболит диэтилдитиокарбамат — сильные ингибиторы дофамин-β-гидроксилазы (Goldstein и др., 1964; Musacchio и др., 1966;

Carlsson и др., 1966б). Введение тетурама (50—100 мг/кг в/бр) мышам и крысам уменьшает уровень норадреналина в мозгу на 40—60% и не влияет или слегка повышает уровень дофамина (Maj и др., 1968).

Применение 400 мг/кг тетурама уменьшает продолжительность парадоксального сна, хотя длительность всего сна увеличивается. Эффект развивается через 6 ч, достигает максимума через 24—42 ч, на 10-й день сон нормализуется (Peyrethon-Dusan, Froment, 1968).

Тетурам (100 мг/кг) вызывает снижение спонтанной двигательной активности у крыс. Угнетающий эффект тетурама на двигательную активность был выражен у предварительно резерпинизированных (2 мг/кг в/бр) животных (Moore, 1968; Moore, Rech, 1969). Препарат предотвращает усиление двигательной активности, вызванной кокаином (30—40 мг/кг п/к) у крыс (Maj и др., 1968) и амфетамином (5 мг/кг п/к) у мышей (Maj, Przegalinski, 1967), а также восстанавливает у крыс седативный эффект резерпина (1 мг/кг в/бр), исчезнувший после введения ингибитора МАО ниаламида (100 мг/кг в/бр) и ДОФА (200 мг/кг в/бр) (Maj и др., 1968). Изменение двигательной активности у животных, вероятно, обусловлено снижением содержания норадреналина в мозгу.

Тетурам (200 мг/кг в/бр) и диэтилдитиокарбамат (2 мг в 0,025 мл в желудочек мозга (в/ж) уменьшали у крыс частоту самораздражения медиального переднемозгового пучка; внутрижелудочковое введение норадреналина восстанавливало частоту самораздражения до нормы, а дофамин и серотонин не были эффективны (Wise, Stein, 1969).

Через 6 ч после введения 250—500 мг/кг диэтилдитиокарбамата условные оборонительные реакции угнетаются на 50—80% и увеличиваются латентные периоды этих реакций (Kranz, Seiden, 1968). Выявить эффект тетурама (100—400 мг/кг) на условную оборонительную реакцию у мышей и крыс не удалось (Moore, 1968; Seiden, Peterson, 1968 б; Moore, Rech, 1969), не менялся характер исполнения реакций и у животных, предварительно за 18,5 ч получавших резерпин (Seiden, Peterson, 1968б). Однако если препарат вводился через 3—4 дня после введения резерпина, когда выполнение реакции, подавленной резерпином, возвращалось к норме, эта же доза препарата вызывала заметное нарушение оборонительной реакции. Введение тетурама в более поздние после резерпина сроки не влияло на условную оборонительную реакцию, хотя уровень катехоламинов в мозгу еще не достигал нормального (Moore, Rech, 1969). Более четкий эффект оказывает тетурам у резерпинизированных мышей, получавших ДОФА.

Введение мышам тетурама (400 мг/кг) ослабляло на 50% восстанавливающий эффект ДОФА (400 мг/кг) на условную оборонительную реакцию, подавленную 2,5 мг/кг резерпина (Seiden, Peterson, 1968 б). Полученные данные свидетельствуют, что нарушение ВНД обусловлено изменением содержания в мозгу катехоламинов.

п-Хлорфенилаланин

Для изучения функциональной роли серотонина используется метод блокирования его синтеза. Специфическим веществом, вызывающим опустошение серотонина из мозга, является *п*-хлорфенилаланин. Отмечено снижение серотонина до 16% в течение 10 дней, в то время как катехоламины снизились до 85% (Koe, Weissman, 1966). Несколько больший уровень снижения катехоламинов отмечают Миллер и др. (Miller, Maickel, 1969). *п*-Хлорфенилаланин угнетает триптофангидроксилазу и тем самым блокирует синтез серотонина на стадии гидроксилирования триптофана, что и приводит к снижению уровня серотонина. В некоторых исследованиях не удалось выявить влияние *п*-хлорфенилаланина на поведение (Koe, Weissman, 1966).

Однако в дальнейшем было показано, что *п*-хлорфенилаланин повышает двигательную активность через 1 ч после введения в течение нескольких часов (Pirch, 1968б), в особенности в условиях экстрастимуляции — применение сильного света или звука (Brody, 1970). Эффект наиболее выражен у малоактивных крыс (Rosecrans, Sheard, 1969; Rosecrans, 1970 а, б). Повышается сексуальная активность (Sheard, 1969), агрессия (Karli и др., 1969; Sheard, 1969), самостимуляция мозга (Blum, Geller, 1969), а также нарушается сон (Delorme и др., 1966; Torda, 1967; Jouvet, 1967; Mouret, 1967; Koella и др., 1968; Weitzman и др., 1968; Florio и др., 1968). Имеется определенная зависимость между степенью снижения серотонина в мозгу и появлением нарушений поведения: при снижении в переднем мозгу у крыс серотонина до 320±43 нг/г (нормальный уровень 485±42 нг/г) повышается сексуальная активность, до 120±32 нг/г усиливается агрессия и до 28±12 нг/г угнетается двигательная активность (Sheard, 1969). Но не все эффекты, вызываемые *п*-хлорфенилаланином, обусловлены снижением уровня серотонина. *п*-Хлорфенилаланин тормозит синтез серотонина медленно, максимальный эффект развивается через 1—3 дня. Вероятно, быстро нарастающие эффекты *п*-хлорфенилаланина, как изменение поведения в конфликтной ситуации (Robichaud, Sledge, 1969), угнетение агрессив-

ного поведения предварительно изолированных мышей (Welch A., Welch B., 1968), исчезновение синдрома повышенной раздражительности у крыс с разрушенной перегородкой (Dominguez, Longo, 1969, 1970, и др.) не связаны со снижением содержания мозгового серотонина. Максимальное угнетение самостимуляции заднего гипоталамуса у крыс наблюдается через 6 ч после введения 350 мг/кг в/бр *п*-хлорфенилаланина и нормализация через 24 ч, тогда как содержание серотонина в мозгу через 6 ч снижается лишь на 24%, а через 24 ч — на 79% и продолжает оставаться на низком уровне в течение нескольких дней (Stark и др., 1970). Некоторые эффекты, в частности изменение сна, удается реверсировать 5-окситриптофаном (Jouvet, 1968), другие, например подавление двигательной активности (Tenen, 1967), не удается.

При введении *п*-хлорфенилаланина (100 мг/кг per os) у крыс более быстро вырабатывался условный рефлекс избегания при применении более низкой интенсивности тока, что связывается с изменением болевой чувствительности животных в результате снижения содержания серотонина в мозгу (Tenen, 1967). Однако подобный эффект отмечается и в опытах с положительным подкреплением, где эти факторы не играют существенной роли. Так, выработка условных двигательных реакций в лабиринте, где крысы получали воду лишь в правом или левом рукаве лабиринта (позиционное дифференцирование) или только в освещенном или затемненном рукаве (дифференцирование освещенности), *п*-хлорфенилаланин облегчал выработку условной реакции на освещенность, но изменял реакцию на место (Stevens и др., 1967). Возможно, здесь большую роль играет снижение эмоциональной реактивности при снижении уровня серотонина в мозгу, чем повышение способности к обучению (Sudak, Maas, 1964; Tenen, 1967; Stevens и др., 1967). Большее значение в изменении ВНД при действии *п*-хлорфенилаланина может иметь снижение скорости обмена серотонина, чем его общей концентрации (Robichaud, Sledge, 1969).

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) относятся к группе антидепрессивных веществ. При угнетении активности фермента МАО задерживается разрушение биогенных аминов, благодаря чему происходит накопление их в организме. В экспериментальных и клинических исследованиях применяется уже много различных ингибиторов МАО, но зависимость

изменений ВНД от степени угнетения МАО изучена лишь при действии ипразида (ипрониазида). Так как эффект ингибиторов МАО определяется изменением уровня биогенных аминов, то важными факторами являются величина дозы и срок после введения, когда достигается критический уровень повышения этих аминов, вызывающий изменения функционального состояния ЦНС. Так, введение голубям 50 мг/кг ипрониазида не изменяет оперантного пищевого условного рефлекса (Aprison, 1965). Введение крысам 40—50 мг/кг ипрониазида (Maffii, Costantini, 1961; Scheckel, Boff, 1966) или 5 мг/кг фенелзина (Bueno и др., 1969) также не влияет на условные рефлексы. Отчетливый эффект наблюдается при введении более высоких доз ипразида и через несколько часов после введения. Угнетение условных оборонительных рефлексов у крыс выявлено после введения 100 мг/кг ипрониазида (Pletscher и др., 1959; Tissot, 1961; Mietkiewski, Pryszczewska, 1962) и 10—20 мг/кг фенелзина (Bueno и др., 1969). Введение 10—30 мг беназида (марплан, изокарбоксазид) и 5—15 мг/кг сиднофена увеличивало положительные условные рефлексы у собак (Аптер и др., 1969). Усиление самостимуляции у крыс медиального переднемозгового пучка или областей заднелатерального гипоталамуса, примыкающих к нему, наблюдается при введении 100 мг/кг ипрониазида, 50 мг/кг паргилина и 2 мг/кг транилципромина; этот эффект связан с повышением уровня норадреналина в мозгу (Poschel, Ninteman, 1964). Ингибиторы МАО (100 мг/кг ипрониазида и 2,5 мг/кг катрона) восстанавливают условную пищевую реакцию, заторможенную до 10% исходного уровня хроническим введением 0,2 мг/кг резерпина (Stein, Ray, 1960). Нормализующее действие у собак при нарушении ВНД резерпином (1 мг/кг) выявлено и при введении ингибитора МАО сиднофена (Аптер и др., 1969). Эффект ингибиторов МАО после резерпина развивается двуфазно, непосредственно после введения условные рефлексы полностью угнетаются и лишь на 2—3-й день восстанавливаются (Stein, Ray, 1960). Нормализация поведения при применении ингибиторов МАО после резерпина обусловлена повышением содержания катехоламинов в мозгу, сниженного резерпином, так как исходный уровень серотонина в мозгу резерпинизированных животных восстанавливается через 1—2 ч после введения ингибиторов МАО, в то время как уровень норадреналина восстанавливается гораздо медленнее (Spector и др., 1960; Goodrich, 1969). Возможно, в механизме возбуждения, наблюдаемого при введении резерпиноподобных веществ животным, получившим предварительно ингибиторы МАО,

играет роль и уровень ацетилхолина в мозгу (Toru и др., 1968; Aprison и др., 1968, 1969).

Изменения ВНД при введении малых доз ипразида (Савинская, 1959; Цобкалло, 1963) вряд ли связаны с угнетением МАО и повышением уровня биогенных аминов, так как эти изменения происходят при введении более высоких доз ипразида и наступают постепенно (Spector и др., 1960). Изменения биоэлектрической активности мозга у кроликов наблюдаются начиная со 2-го часа при введении 50 мг/кг в/в, и через 3 ч после введения у большинства животных постоянно наблюдалось повышение амплитуды фоновой электрической активности. Каких-либо изменений общего поведения отметить не удалось. При ежедневном введении препарата в дозе 25 мг/кг в/в аналогичные изменения наблюдаются лишь тогда, когда суммарная доза достигает 150—200 мг/кг. Общее поведение изменяется на 9—10-й день введения ипразида в виде нерезко выраженного возбуждения, в особенности при попытках ограничить движения животного (Ильюченок, 1959). Изменения условнорефлекторной деятельности наблюдаются на 3-й день введения 20 мг/кг ипрониазида крысам (Maffii, Costantini, 1961).

К ингибиторам МАО кратковременного действия относится индопан (α-метилтриптамин) (Жеребченко и др., 1960; Кузнец и др., 1961) и гармалин. В опытах Э. Н. Поповой (1967) на крысах индопан (15 и 30 мг/кг п/к) вызывал состояние заторможенности, сменяющееся через 1—1,5 ч возбуждением: появляется двигательное беспокойство, стереотипные круговые движения, усиливаются рефлекторные реакции при действии раздражителей, тремор, отряхивательные и облизывательные движения, экзофталм, учащение дыхания. Способность α-метилтриптамина угнетать МАО и вызывать таким образом накопление катехоламинов и серотонина в мозгу может определять его центральный стимулирующий эффект (Greig и др., 1959). Однако М. Д. Машковский и Т. К. Трубицина (1963), Л. Ф. Рощина и М. Д. Машковский (1963) считают, что индопан характеризуется сложным механизмом действия, который нельзя свести лишь к торможению МАО, так как его действие очень кратковременно, а действие индопана длится часами. Предполагается, что кроме угнетения МАО индопан действует на адренореактивные структуры и триптаминовые рецепторы. Малые дозы индопана (0,1—0,5 мг/кг) у кроликов (Рощина, 1965) вызывают укорочение латентных периодов условных рефлексов и растормаживание дифференцировок, большие (0,5—1 мг/кг) — торможение. У собак в условиях свободного поведения (Кривицкая, Меринг,

1966) введение 0,5—5 мг/кг индопана угнетало двигательно-пищевые условные рефлексы, причем в первую очередь страдали наиболее сложные рефлексы; введение 10—15 мг/кг приводило к полному их исчезновению. В опытах Л. Н. Хрулевой (1970) выявлено трехфазное действие индопана на ВНД: введение 0,1—0,25 мг/кг снижает как пищевые, так и оборонительные условные рефлексы, 0,4—0,5 мг/кг повышают их и 1—1,5 мг/кг вновь вызывают угнетение ВНД. Увеличение положительных условных реакций и ослабление процессов внутреннего торможения отмечено при введении индопана людям (Дмитриев, 1965; Захарова, 1965).

При введении гармалина в дозе 1,2—2,4 мг/кг крысам отмечено лишь легкое снижение скорости выполнения условных реакций (McKearney, 1968).

Следствием угнетения МАО является повышение уровня всех аминов мозга, но антидепрессивное действие ингибиторов МАО является результатом повышения содержания одного из аминов — серотонина или норадреналина. По данным Спектора (Spector и др., 1960), ипрониазид, фенипразин и другие ингибиторы МАО вызывают центральное возбуждающее действие у кроликов вследствие повышения концентрации норадреналина, а не мозгового серотонина, так как эти же ингибиторы у кошек и собак не вызывают повышения норадреналина и не оказывают центрального возбуждающего действия. Пошелл (Poschell, 1969), изучая на крысах эффект внутрибрюшинного введения 3 мг/кг ингибитора МАО транилципромина, обнаружил, что вещество значительно усиливает самостимуляцию мозга через электроды, вживленные в медиальный переднемозговой пучок, супрамаммилярную область, вентрально-тегментальную область Тцаи и в ткани, окружающие ростральную часть интерпедункулярного ядра. Наиболее выраженный усиливающий эффект транилципромина был получен при самостимуляции области среднего мозга, где находится большая группа катехоламиновых нейронов (Dahlström, Fuxe, 1964). В то же время Фундерберк (Funderburk и др., 1962) считает, что возбуждение, вызываемое ингибиторами МАО, связано с изменением серотонинового обмена, ибо имеется определенный параллелизм в силе возбуждающего действия этих веществ и повышении содержания серотонина в мозгу. Кроме того, ниаламид вызывает заметное возбуждение у кошек, в то время как ни один ингибитор МАО у этих животных не повышает концентрацию норадреналина, а изменяет только уровень серотонина. Дополнительным подтверждением могут служить данные об усилении антидепрес-

сивного эффекта ингибиторов МАО триптофаном (Coppen и др., 1963; Glassman, Platman, 1969).

Что касается снижения потребления пищи при действии ингибиторов МАО (Soulairac, 1969), то этот эффект обусловлен повышением содержания катехоламинов, так как он усиливается дополнительным введением ДОФА.

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДЕПОНИРОВАНИЕ АМИНОВ

Основные механизмы действия нейротропных веществ на депонирование, транспорт и освобождение норадреналина и серотонина, а также влияние на рецепторы представлены на рис. 3 и 4.

Резерпин

Введение резерпина нарушает различные фазы сна (Khazan, Sawyer, 1964; Matsumoto, Jouvet, 1964; Tissot, 1965; Delorme и др., 1965; Gottesmann, 1966; Hartmann, 1966; Tabushi, Himwich, 1969), снижает двигательную активность (Windle, Gammermeyer, 1958; Adler, 1961; Revzin и др., 1961; Brodie, Costa, 1962; Pirch, 1969a; Rirch и др., 1967; Balzano, Naquet, 1970), потребление пищи (Soulairac, 1969), самостимуляцию мозга (Stein, 1962a) и агрессию (Tripod и др., 1954; Yen и др., 1959; Kostowski, 1966; Valzelli и др., 1967); угнетает условнорефлекторную деятельность у обезьян (Smith и др., 1956; Wada, McGeer, 1966; Stretch, Skinner, 1969), кошек (John, Killam, 1959; Hanson, 1967), крыс (Liberson и др., 1959; Barry, Buckley, 1966; Pirch, Rech, 1968б; Molinengo, Ricci-Gamalero, 1969) и собак (Цобкалло, 1963). Причем после однократного введения 1,3—1,5 мг/кг в/бр мышам (Шугаев, 1965) или 1 мг/кг крысам (Levison, Freedman, 1967) нарушения оборонительных условных рефлексов наблюдаются в течение 5—12 дней, а при введении резерпина в первые дни после рождения (в дозе 0,1 мг/кг, 1—30-й день) процесс угашения пищевого инструментального условного рефлекса у крыс даже на 95—100-й день жизни проходил медленнее (Kulkarni и др., 1966).

Отмечено, что резерпин (0,1 мг/кг) у крыс, у которых преобладают процессы возбуждения, вызывает большее угнетение, чем у животных с более выраженным процессом торможения (Hecht, 1963).

В опытах Л. Г. Воронина и А. В. Напалкова (Voronin, Napalkov, 1963) показано, что резерпин, в дозах, которые не влияют на систему пищевых условных рефлексов, тормозит оборонительные рефлексы. Многократное введение резерпина

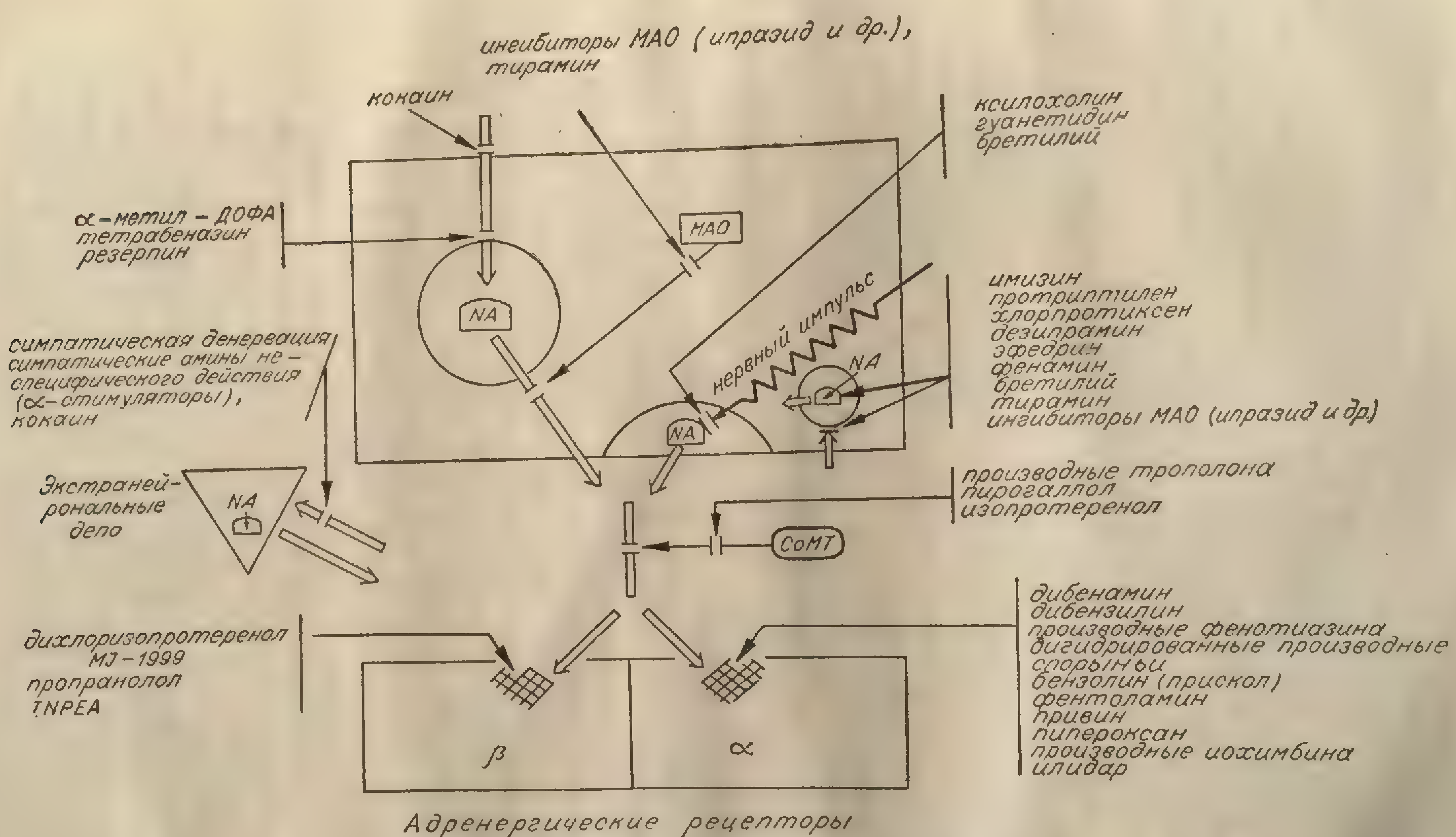


Рис. 3. Схема хранения и метаболизма катехоламинов.

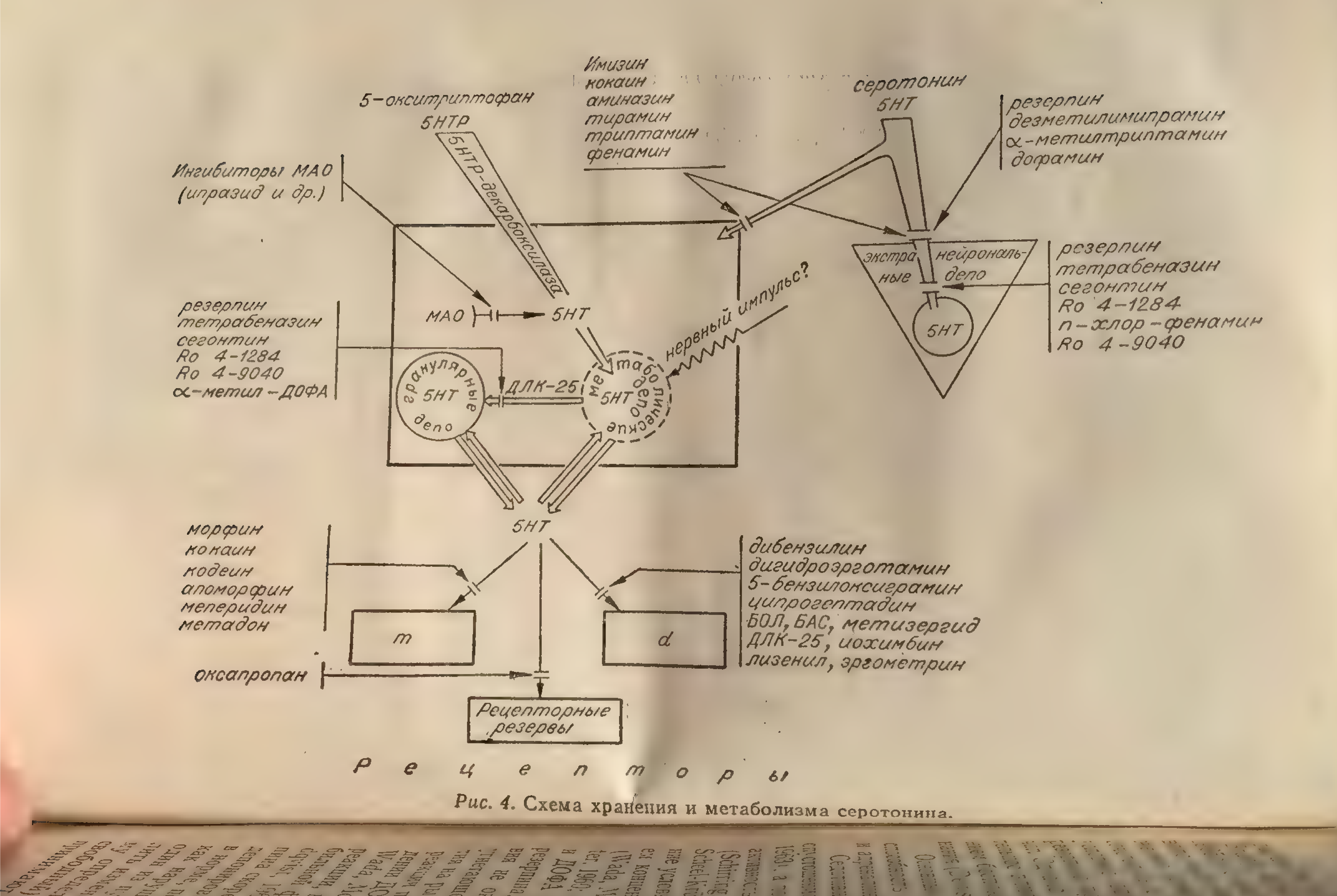


Рис. 4. Схема хранения и метаболизма серотонина.

крысам по 0,2 мг/кг и обезьянам по 0,75 мг/кг в опытах Брэди (Brady, 1956а) и крысам по 0,5—1 мг/кг в опытах Рея (Ray, 1965б) с выработанной условной реакцией страха увеличивало число нажатий на рычаг для подкрепления водой, сниженное условным звуковым раздражением, которое раньше сочеталось с электрическим раздражением лап. Когда же условное звуковое раздражение не применялось, введение резерпина приводило к уменьшению частоты нажатий на рычаг. Однако точка зрения, что резерпин оказывает избирательное влияние на поведение животных, связанное с состоянием беспокойства и страха, не нашла пока широкого признания (Dews, Morse, 1961).

Основным в механизме действия резерпина считается его способность опустошать депо катехоламинов (норадреналина и адреналина) и серотонина.

Седативный эффект, вызываемый резерпином, связан с опустошением мозгового серотонина (Михельсон, Щелкунов, 1963), а появляющаяся периодически парадоксальная гиперактивность с центральными холинергическими механизмами (Schirring, Randrup, 1968; Scheel-Krüger, Randrup, 1968, 1969; Scheel-Krüger, 1970). Но высказывается и мнение, что угнетение условнорефлекторной деятельности обусловлено снижением концентрации катехоламинов ниже критического уровня (Wada, McGeer, 1966). Так, фенамин (Smith, 1964; Stein, Seifter, 1960; Rech, 1964), пиридрол (Stein, 1962а, б; Smith, 1964) и ДОФА (Smith, Dews, 1962) снимают депрессивный эффект резерпина, в то время как 5-окситриптофан подобного действия не оказывает (Carlsson и др., 1957). Частичное снятие угнетающего влияния резерпина на условные реакции нажатия на рычаг для получения пищи и появление поведенческой реакции пробуждения также отмечено при последующем введении ДОФА, но не 5-окситриптофана (Seiden, Carlsson, 1963; Wada, McGeer, 1966; Seiden, Peterson, 1968а). Поведенческие реакции, вероятно, коррелируют с уровнем моноаминов в лабильной функционально-активной фракции (Häggendal, Lindqvist, 1964; Высоцкая и др., 1968). Но ряд эффектов резерпина скорее можно связать не со снижением содержания этих депонированных аминов, а с созданием более высокого, чем в норме, постоянного уровня активных биогенных аминов, так как нарушение депонирования биогенных аминов блокирует один из путей их инактивации. К сожалению, точно определить изменение концентрации активных аминов трудно, поэтому определяют концентрацию общего амина (связанный+свободный). В осуществлении же физиологических реакций принимают участие в первую очередь свободные активные

амины. В то же время при нарушении механизмов синтеза, связывания и депонирования аминов изменения физиологических функций коррелируют в основном со снижением концентрации связанных аминов. Не исключено, что уровень свободного амина в этом случае повышается, так как нарушается его депонирование.

Тетрабеназин

Освобождение аминов из гранулярных запасов различных отделов мозга достигается также тетрабеназином (Butcher, Anden, 1969). Подобно резерпину тетрабеназин подавляет двигательную активность (Quinn и др., 1959; Heise, 1960) и блокирует как пищевой, так и оборонительный условный рефлекс (Scheckel, Boff, 1964; Aprison, Hingtgen, 1966; Levison, Freedman, 1967; McKearney, 1968; McMillan, 1968). Предполагается, что эти эффекты тетрабеназина и других бензоквинолизинов обусловлены повышением уровня свободного серотонина, хотя содержание общего серотонина снижено (Aprison, Hingtgen, 1966; Miller, Maickel, 1969). Однако этот эффект коррелирует и с уровнем катехоламинов. Кроме того, это депрессивное действие удлиняется при угнетении синтеза норадреналина α-метил-*м*-тирозином (угнетает переход тирозина в ДОФА), Ro 4-4602 (угнетает переход ДОФА в дофамин) и дисульфирамом (угнетает переход дофамина в норадреналин) в дозах, которые сами по себе еще не оказывают угнетающего действия (Scheckel, Boff, 1966). При освобождении катехоламинов из депо направленность эффекта, возможно, зависит от дальнейшего метаболизма амина. Если амин просто разрушается МАО интранейронально, его функции как передатчика в синапсе не проявляются — наблюдается угнетающий эффект. Когда же амин освобождается из нейрона и проявляется его физиологическая функция, отмечается стимулирующий эффект. Норадреналин разрушается в этом случае катехол-о-метилтрансферазой (Scheckel, Boff, 1966).

α-Метил-*м*-тирозин

α-Метил-*м*-тирозин (α-ММТ) используется для изучения роли биогенных аминов в изменении ВНД. α-ММТ более избирательно опустошает мозговые катехоламины, действуя скорее на механизмы хранения, чем на синтез (Costa и др., 1962). Содержание серотонина в мозгу изменяется в меньшей степени и на более короткий срок.

При введении 500 мг/кг в/б α-ММТ крысам (Carlton, 1963; Scheckel, Boff, 1966; Scheckel и др., 1969) и 50 мг/кг per os обезьянам (Torchiana и др., 1970) условная оборонительная реакция повышается, наибольший эффект наблюдается через 6—8 ч после введения. Этот эффект не связан с прямым стимулирующим действием вещества, так как повторное введение α-ММТ через 16 ч, когда уровень катехоламинов еще снижен, стимулирующего эффекта не дает, а последующее введение ДОФА усиливает эффект.

С другой стороны, выявлено наличие корреляции между снижением реакции обученных голубей в опытах с пищевым подкреплением и уровнем серотонина в мозгу, но не катехоламинов. При внутримышечном введении 100 мг/кг α-ММТ к 3-му часу концентрация серотонина снижается на 30% и возвращается к исходному уровню к 12-му часу. Именно в эти часы наблюдается и нарушение поведения животных. Низкий же уровень катехоламинов сохраняется в течение нескольких дней, когда уже поведение животных нормализуется (Hingtgen, Aprison, 1963; Aprison, Hingtgen, 1966). Возможно, эффекты α-ММТ в определенной степени обусловлены и тем, что декарбоксилируясь, α-ММТ превращается в α-метил-*м*-тирамин, затем в метараминол, которые могут функционировать как ложные медиаторы (Shore, 1966).

ГЛАВА III

ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ОБЛАСТИ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСОВ

До настоящего времени не решен вопрос о роли корковых механизмов в действии α-адреномиметических веществ. Имеется больше доказательств, что эти вещества действуют на корковые нейроны через стволовые механизмы. При непосредственном подведении к нейронам коры мозга катехоламинов и адреномиметических веществ наблюдаются преимущественно тормозные эффекты (Krnjević, 1964), в то же время при системных введениях адреномиметические вещества вызывают лишь облегчающее действие на корковые нейроны. Это хорошо коррелирует с известной поведенческой картиной общего возбуждения и ЭЭГ-активации при действии этих веществ. Но если отделить стволовую РФ премезенцефалическим сечением, адреномиметические вещества при системном введении вызывают и тормозные эффекты. Следовательно, реакции корковых нейронных структур на вводимые системно α-адреномиметические вещества в большой степени определяются изменением уровня активности адренореактивного компонента стволовой РФ (Ilyutchenok, 1968a). Однако трудно представить, чтобы адреночувствительность одной лишь ограниченной зоны контактов коллатералей специфических путей и ретикулярного нейропиля могла обеспечить мощный облегчающий эффект адреномиметических веществ на активность корковых нейронов. Следует учитывать и роль системы катехоламиновых нейронов, базирующихся в каудальных отделах ствола и отдающих аксоны в ростральном направлении.

Вероятно, помимо адренергического компонента восходящей ретикулярной активирующей системы, участвующего в механизмах ЭЭГ-активации, некоторые корковые реакции обусловлены включением иных адренореактивных систем.

А. Я. Могилевским (1966) выявлено нарастание содержания норадреналина в коре мозга при раздражении гипоталамуса. Эффект сохраняется и в условиях премезенцефалического сечения, когда ЭЭГ-активация не наблюдается. Очевидно, в его основе лежат гипоталамические механизмы адренергической системы гипоталамус — кора, регулирующей энергетический механизм новой коры. Примечательно, что разрушение связи гипоталамуса с конечным мозгом — сечение медиального переднемозгового пучка — понижает на 52% содержание норадреналина в нем (Moore и др., 1966). Это, вероятно, обусловлено снижением биосинтеза амина при ослаблении активности диоксифенилаланиндекарбоксилазы (Heller, 1963, 1965).

Возможно, описанная выше система является ростральной частью адренергической системы, идущей из стволовой РФ, но функционально отличной от вызывающей ЭЭГ-активацию восходящей ретикулярной активирующей системы. Большинство восходящих аксонов ствола мозга проходит в составе медиального пучка переднего мозга; норадренергические терминали этих аксонов обнаруживаются в гипоталамусе, преоптической области, перегородке, поясной извилине, миндалевидном теле, гиппокампе, таламусе и новой коре (Anden и др., 1965; Hillarp и др., 1966). Следовательно, некоторые изменения ВНД могут быть обусловлены влиянием адренергических веществ на эту норадренергическую систему на корковом уровне, но при этом необходимо учитывать возможную химическую неоднородность центральных адренорецепторов. Известно, что адренорецепторы на периферии разделяются в основном на 2 типа — α- и β- адренорецепторы, причем возбуждение рецепторов различных типов приводит часто к противоположным реакциям (Ahlqvist, 1948). Норадреналин преимущественно возбуждает α-адренорецепторы, изопропилнорадреналин — β-адренорецепторы, а адреналин обладает смешанным действием. Анализ экспериментальных данных, полученных в последние годы, позволяет предположить, что на уровне ствола имеется как α-, так и β-адренорецепция, тогда как в коре в основном имеются β-адреночувствительные структуры. Активирование последних катехоламинами угнетает деятельность части элементов коры, однако в ретикуло-корковых механизмах реакции активации эти структуры, вероятно, не играют существенной роли. Кроме того, важная роль в изменении ВНД, в особенности эмоциональных реакций, принадлежит лимбической системе. Вещества, оказывающие влияние на адренорецепторы мозга, изменяют активность нейронов этих образований (Ilyutchenok, 1968б).

ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Фенамин

Биохимический аспект действия веществ группы фенамина изучен мало. Многие годы центральные эффекты этих веществ связывали с прямым возбуждающим влиянием на адренореактивные системы мозга. На основании наличия эффекта фенамина у резерпинизированных животных был сделан вывод, что фенамин прямо активирует адренергические рецепторы мозга (Brodie, Shore, 1957; Rossum, Hurkmans, 1964; Smith, 1965). Но в то же время эти вещества уменьшают запасы и повышают содержание свободного норадреналина в мозгу (Carlsson, Waldeck, 1966). Это позволило предположить, что вещества типа фенамина обладают смешанным действием — прямым адреномиметическим и непрямым — посредством освобождения катехоламинов из депо. Однако в последнее время показано, что эти вещества не оказывают прямого адреномиметического действия, а их эффект связан с освобождением норадреналина и дофамина из экстрагранулярных функционально-активных депо, т. е. медиируется катехоламинами (Hanson, 1966; Carlsson и др., 1966а; Высоцкая и др., 1968; Dolfini и др., 1970), причем для действия фенамина необходим некоторый критический уровень содержания катехоламинов в мозгу (Dingell и др., 1967; Weissman, Koe, 1965). Следовательно, центральное действие фенамина является следствием освобождения эндогенных катехоламинов из адренергических нейронов мозга (Ross, 1967). Это подтверждается наличием антагонизма α-МТ — вещества, угнетающего тирозингидроксилазу и избирательно блокирующего превращение тирозина в ДОФА, в отношении стимулирующего действия фенамина на поведение (Weissman и др., 1966; Randrup, Munkvad, 1966; Stolk, Rech, 1967). В опытах с условными рефлексами при блокаде синтеза катехоламинов комбинированным введением α-метил-ДОФА и α-МТ даже большие дозы фенамина вызывают лишь незначительное угнетение оборонительных реакций. Но эффект фенамина восстанавливается почти полностью после введения уже малых доз L-ДОФА (Hanson, Henning, 1967).

У животных фенамин вызывает усиление двигательной активности, гиперчувствительность к раздражителям и бодрствование, у человека — бодрое состояние, снижение чувства усталости, улучшение настроения, часто сопровождающееся болтливостью и эйфорией (Rossum и др., 1962; Weiss, Laties, 1962; Rossum, Hurkmans, 1964; Bättig, 1964; Smith, 1965;

Калюжный, Котляр, 1966; Weissman и др., 1966; Proctor и др., 1967; Stolk, Rech, 1967; Laties, Weiss, 1967; Gupta, Holland, 1969a; Kornetsky, 1969; Kumar, 1969). Фенамин часто снижает уровень реакций у бодрых заинтересованных испытуемых (Kornetsky, 1958), но заметно улучшает выполнение задач у тех же лиц в условиях лишения сна (Kornetsky и др., 1959). Во всех случаях, когда фенамин улучшает реагирование в бодром состоянии, эффект очень невелик и, возможно, не превышает вариации контрольного уровня (Laties, Weiss, 1967). Корнетски (Kornetsky, 1969) предполагает, что ухудшение реагирования при действии фенамина на фоне неутомленного состояния и высокого уровня мотивации является следствием снижения порога сенсорного входа в РФ в результате повышения сенсорной стимуляции коры, затрудняющей фокусировку внимания. При повышении дозы фенамина до 10 мг/кг возникают стереотипии в виде мелких движений головы и передних конечностей, напоминающих монотонное воспроизведение принюхивания, вылизывания, вычесывания, разгрызания. Для фенаминовой стереотипии типичны ограничения, затем полное прекращение интенсивной координированной локомоторной активности, что связано с поддержанием постоянной позы при стереотипии. При этом снижается реактивность на внешние раздражители (Randrup и др., 1963; Щелкунов, 1964; Randrup, Munkvad, 1967, 1968; Fog и др., 1967, Del Rio, Fuentes, 1969). Вызванная фенамином стереотипия наблюдается у многих видов животных, включая цыплят, голубей, мышей, морских свинок, кошек, собак, обезьян, и тип стереотипного поведения зависит от вида животного (Randrup, Munkvad, 1968; Ellinwood, 1970). Норадреналин и дофамин, вероятно, играют различную роль в механизмах разных форм поведения и условнорефлекторной деятельности (Butcher, Anden, 1969; Moore, Rech, 1969). Усиление двигательной активности в большей мере связано с повышением содержания норадреналина (Carlsson и др., 1966a, Pfeiffer и др., 1966; Maj, Przegalinski, 1967; Sharov, 1970), а появление стереотипных движений обусловлено освобождением из депо и повышением содержания активного дофамина (Randrup, Scheel-Kroch, 1966; Carlsson и др., 1966a; Fog и др., 1967; Ernst, 1967; Randrup, Munkvad, 1969; Fog, 1969a), так как этот эффект фенамина, как и ДОФА, не исчезает на фоне заторможенного синтеза норадреналина при предварительном блокировании дофамин-β-гидроксилазы дисульфирамом, и не блокируется даже большими дозами адреноблокирующих веществ, как дибензилин, дигидроэрготамин, гидергин и фентоламин (Randrup, Munkvad, 1964, 1967, 1968). Стриарное тело,

вероятно, играет важную роль в механизмах стереотипий, вызываемых фенамином (Fog и др., 1967); разрушение или локальное введение аминазина в стриарное тело блокировало фенаминовую стереотипию (Fog и др., 1968).

При исследовании на кошках и крысах влияния фенамина на отдельные стандартные образцы поведения, выделенные в результате 2-недельных наблюдений за реакцией животного на действия экспериментатора (прикосновение, поглаживание), выявлено, что введение 0,25—1 мг/кг повышало «враждебность», снижало положительные эмоции и «общительность» у кошек. У крыс при действии 1 мг/кг фенамина сохраняется комплекс реакций умывания, значительно снижаются исследовательские реакции и реакции тревоги (Norton, 1969). У собак введение 1 мг/кг в/в фенамина вызывало появление тревожного состояния, возбуждения, настороженности (Sanghvi, Gershon, 1969). Введение фенамина (5—10 мг в/бр) усиливает реакцию нападения у кошек, вызываемую электрическим раздражением латерального гипоталамуса и среднемозговой РФ (Sheard, 1967).

Фенамин угнетает аппетит и уменьшает потребление пищи (Nathanson, 1937; Lasser, Myerson, 1938; Ersner, 1940; Knapp 1952; Stowe, Miller, 1957; Siegal, Sterling, 1959; Carlisle, Reynolds, 1961; Sharp и др., 1962; Carlisle, 1964; Cole, 1966; Borella и др., 1969; Rossum, Simons, 1969; Soulairac, 1969). Некоторые исследователи связывают этот эффект фенамина, как и метамфетамина, с торможением активности латерального гипоталамуса (Carlisle, 1964; Stark, Totty, 1967; Umemoto, Kido, 1967). Но непосредственное введение фенамина в латеральный и медиальный гипоталамус не влияло на потребление пищи. Гроссман (Grossman, 1969 а) считает, что анорексигенный эффект системно вводимых аминов может быть результатом метаболических изменений в структуре вещества, приводящих к образованию ложных медиаторов, которые больше блокируют, чем обеспечивают передачу нервного импульса.

Влияние фенамина на условнорефлекторную деятельность изучено довольно подробно. В малых дозах фенамин усиливает раздражительный процесс (нарастает величина ранее выработанных условных рефлексов, укорачивается скрытый период условных реакций), а также благоприятствует концентрации тормозного процесса; при введении больших доз нарушаются как пищевые (Фаддеева, 1951 а; Михельсон, Щелкунов, 1963; Наметкина, 1955; Cole, 1967; Hearst, Vane, 1967; Bivens, Ray, 1968; Khavari, 1969; Clark, 1969a; Richelle, 1969), так и оборонительные условные рефлексы (Щелкунов, 1962 а; Geller, 1962; Bättig, 1963; Hearst, Whalen, 1963; Stone, 1965;

Ray, 1965 а; Ray, Bivens, 1968; Boissier, Simon, 1968; Gupta, Holland, 1969 a).

Большое значение для проявления эффекта фенамина имеет исходное функциональное состояние ЦНС (Воронин, Ширкова, 1949; Фаддеева, 1951 б; Болотина, Попова, 1953; Наметкина, 1955; Bovet, Amorico, 1963; Bovet, Oliverio, 1967; Oliverio, 1967; Gupta, Holland, 1969a; Novick, Pihl, 1969). Так, в утренние часы малые дозы фенамина не влияют на условные рефлексы обезьян, а большие — действуют угнетающе. В ночные часы небольшие дозы (0,06—0,12 мг/кг) снимают сонное торможение, а большие (1,8—2,4 мг/кг) вызывают сильное двигательное возбуждение при полном отсутствии условнорефлекторной деятельности (Воронин, Ширкова, 1949). У морских свинок фенамин (0,25—2 мг/кг в/бр) восстанавливал исходный высокий уровень условной оборонительной реакции в челночной камере, сниженный в результате длительной тренировки (100—200 сочетаний подряд). Препарат улучшает именно условнорефлекторную деятельность, так как число минимальных реакций при этом не повышается и уровень безусловных рефлексов не меняется (Sansone, Bovet, 1969).

Интересные данные получены Брэди (Brady, 1956 б) у крыс с условной эмоциональной реакцией страха, заключавшейся в подавлении нажима на рычаг для получения пищи во время действия условного сигнала подачи тока (Brady, 1956 б; Glick, 1965). Так, фенамин, введенный в дозе 2 мг/кг в/бр, более чем на 100% увеличивал число нажимов в безопасный период, т. е. усиливал пищевую условную реакцию, и в то же время еще более подавлял реагирование в период действия условного оборонительного сигнала — усиливал эмоциональную условную реакцию страха. Возможно, это объясняется усилением под влиянием фенамина доминирующего поведения.

При изучении оборонительного поведения обезьян выявлено, что малые дозы фенамина (0,1—0,5 мг/кг в/м) увеличивают скорость ответов при схеме подкрепления «фиксированные интервалы», большие дозы (1 мг/кг в/м) подавляют скорость этих ответов (Kelleher, Morse, 1964; Pradhan, 1970). Что касается оборонительных оперантных ответов при схеме подкрепления «фиксированные отношения», то малые дозы не влияют на их скорость, а большие угнетают (Kelleher, Morse, 1964). Сравнение ответов по этим двум схемам при различном безусловном подкреплении (электрическое раздражение и пища) не обнаружило разницы в действии фенамина (Colle, 1966; Laties, Weiss, 1966).

Улучшение выработанной условной реакции наблюдается лишь в период действия препарата и прекращается после его

выведения из организма (Kulkarni, Job, 1967). Фенамин оказывает облегчающий эффект и на безусловную оборонительную реакцию крыс (Harrison, Abelson, 1959), отмечено укорочение латентного периода этой реакции (Mize, Isaac, 1962) и увеличение скорости побежки при даче безусловного подкрепления (Hamilton, 1960). Облегчение безусловного ответа, по-видимому, связано с действием этого вещества на двигательную систему (Cole, 1967).

Характер действия различных доз фенамина зависит от типологических особенностей ВНД животных (Павлов, 1950; Наметкина, 1955). По данным Б. В. Павлова (1950), для собаки слабого типа нервной системы оптимальной оказалась доза 0,06 мг/кг per os. Эта доза вызывала повышение условного слюноотделения на 200—250%. Резко менялось внешнее поведение, дремотное состояние между раздражителями сменялось бодрым состоянием в течение всего опыта. Оптимальная доза для собаки возбудимого типа — 0,25 мг/кг, при введении этой дозы условнорефлекторное слюноотделение возрастало вдвое, общее поведение становилось более спокойным. Для сильного уравновешенного типа нервной системы оптимальной оказалась доза 0,15 мг/кг, но повышение условнорефлекторного слюноотделения было значительно меньшим. Дозы, превышающие оптимальные, вызывали снижение условных рефлексов, иногда полный отказ от еды и появление ступорообразного состояния.

Введение фенамина крысам в дозе 0,5 мг/кг в/бр за 30 мин до опыта улучшало условную оборонительную реакцию у животных с низким уровнем реагирования, у которых после 10 опытов, содержащих по 200 сочетаний, условная реакция осуществлялась менее чем в 50% сочетаний (Rech, Moore, 1968). Введение 1—2 мг/кг фенамина ослабляло эмоциональные реакции у пород мышей с высокой исходной эмоциональностью и снижало их у пород с низкой (Satinder и др., 1970). Фенамин оказывает влияние на процессы внутреннего торможения (Finkelstein и др., 1945; Фаддеева, 1946, 1947; Котляревский, 1947; Павлов, 1950; Sidman, 1955; Morse, Herrnstein, 1956; Kelleher, Cook, 1959; Нужина, 1961; Cook, Kelleher, 1961; Kelleher и др., 1961; Dews, Morse, 1961; McGaugh и др., 1963; Michelson, Shchelkunov, 1963; Laties, Weiss, 1966; Gibson, 1967; McMillan, 1968; Morrison, 1968б; Bivens, Ray, 1968; Pickens, Harris, 1968; Wuttke, 1970; Lal, Zabik, 1970).

Этот эффект фенамина на внутреннее торможение зависит также от дозы препарата и от типа ВНД. Так, доза 0,6 мг/кг вызывала укрепление дифференцировок у большинства жи-

вотных и лишь у отдельных — нарушала ее, тогда как доза 1,2 мг/кг растормаживала дифференцировки у всех крыс (Фаддеева, 1951а). У собак сильного типа ВНД (уравновешенный или с преобладанием возбуждения) растормаживание дифференцировок при введении оптимальных доз фенамина наблюдалось в редких случаях, у слабого — нарушение дифференцировок наблюдалось постоянно (Павлов, 1950).

Эффект одних и тех же доз фенамина при однократном и многократном введении различен. При первых применениях 0,25—0,5 мг/кг фенамина пищевые условные рефлексы у собак увеличиваются, последующие приемы дают меньший возбуждающий эффект, а дальнейшие — приводят к снижению величины условных рефлексов, отказу от еды и развитию ступороподобного состояния (Павлов, 1950). Аналогичный эффект получен при изучении оборонительных условных рефлексов: повторные применения 0,03—0,1 мг/кг фенамина кошкам не дают такого повышения условнорефлекторной деятельности, как его первое применение (Гонтарь, 1965). Вероятно, в изменении эффекта действия фенамина определенную роль играет истощение запасов мозговых катехоламинов.

Введение фенамина облегчает выработку пищевых условных рефлексов в дозах, которые не влияют на потребление пищи (Belleville, 1964). Облегчается и выработка условной реакции избегания при предварительном, за 30 мин до опыта, введении 1 мг/кг фенамина крысам (Bovet, Gatti, 1965; Kulkarni, Job, 1967). В дозе 5—10 мг/кг фенамин ухудшает выработку условной пассивной реакции избегания у мышей (Bohdanecký, Jarvik, 1967б). Влияние фенамина на выработку условной оборонительной реакции отмечается и после выведения препарата из организма. Однако имеются работы (Kosman, 1964; Powel и др., 1965), в которых влияние фенамина на выработку условных реакций не выявлено. Стимулирующий эффект фенамина на условнорефлекторную деятельность блокируется веществами, антагонизирующими эффекты катехоламинов на адренергические рецепторы — аминазином, галоперидолом (Niemegeers и др., 1969; и др.), и усиливается предварительным введением ингибиторов МАО (Segal и др., 1967). Предполагается, что усиление условнорефлекторной деятельности фенамином обусловлено повышением уровня норадреналина.

Первитин

Первитин (метамфетамин) повышает скорость исполнения реакций (Talland, Quarton, 1965), ухудшает аппетит (Sprengler, 1963), оказывает стимулирующий эффект на двигатель-

ную активность крыс и мышей. Большие дозы вызывают ослабление двигательной активности (Yagi, 1963; Rossum, Hurkmans, 1964) и появление стереотипий (Randrup, Munkvad, 1968; Ellinwood, 1970).

Первитин оказывает различный эффект на пищевое и оборонительное оперантное поведение животных.

Так, введение 1—3 мг/кг п/к первитина уменьшает частоту нажатий на рычаг для пищевого подкрепления и вызывает у крыс учащение нажатия на рычаг для предупреждения электрического раздражения. Заметное и продолжительное облегчение условных реакций избегания у кошек отмечено и в меньших дозах (0,5—1 мг/кг) (Wada и др., 1963). При анализе эффектов первитина на пищевые реакции необходимо учитывать наличие у него анорексигенного эффекта (Spengler, 1963).

Эффект препарата во многом зависит от применяемой схемы подкрепления. Первитин в дозе 1—3 мг/кг уменьшает скорость ответных реакций по схеме подкрепления «фиксированные отношения» и увеличивает — по схеме «фиксированные интервалы» (Rutledge, Kelleher, 1965). Введение первитина (0,2—3 мг/кг) ослабляет процессы внутреннего торможения (Mechner и др., 1961) и оказывает эффект положительного подкрепления (Pickens, 1968).

При сравнении влияния первитина на скорость двигательных условных реакций, мотивированных пищей и реакцией страха, а также безусловной двигательной реакции на болевое раздражение выявлено, что первитин в дозе 0,5—2 мг/кг в наибольшей степени повышает скорость безусловной реакции на электрическое раздражение и в меньшей степени — двигательной пищевой условной реакции. Скорость условной двигательной оборонительной реакции несколько возрастает (Barry, Miller, 1965). Введение 6 мг/кг первитина в течение 35 дней приводило к тому, что условная реакция избегания затруднялась (Moriguchi, 1963). Это связано, вероятно, с кумулятивным действием препарата (Cole, 1967).

Пиридрол

Центральное действие пиридрола (мератрана) сходно с фенамином, но в отличие от последнего он почти не обладает периферическими эффектами. Характер изменения ВНД зависит от величины вводимой дозы пиридрола. Так, введение 0,003—0,008 мг/кг per os пиридрола за 1 ч до опыта вызывало

некоторое снижение величины положительных пищевых секреторных условных рефлексов у собак. Увеличение дозы до 0,05 мг/кг повышало условные рефлексы, введение 0,25—0,4 мг/кг приводило снова к снижению условных рефлексов или даже к нарушению их: препарат в дозах, снижающих условные рефлексы, усиливал угасательное и дифференцировочное торможение, в возбуждающих дозах — ослаблял тормозной процесс (Мехедова, 1960, 1964; Кучеренко, 1961). У крыс даже более высокие дозы пиридрола (5 мг/кг) значительно увеличивают скорость нажима на рычаг для пищевого подкрепления и лишь 10 мг/кг при применении в течение 2—3 дней устраняют полностью оперантное поведение крыс. Обе дозы резко нарушают дифференцировку (Gray, 1964).

При действии пиридрола отмечено увеличение у крыс условных оборонительных ответов (Oliverio, 1967). У собак при хроническом применении 0,05 мг/кг пиридрола заметного влияния на скорость появления и упрочения двигательных оборонительных рефлексов не обнаружено (Мехедова, 1968). Применение пиридрола (0,2 мг/кг) при невротическом состоянии на фоне преобладания торможения давало положительный эффект, усиливая раздражительный процесс (Мехедова, 1964).

Действие пиридрола на условнорефлекторную деятельность наиболее выражено при первых введениях. Последующие введения оказывают меньший эффект (Кучеренко, 1960, 1961). Возможно, это связано с истощением запасов катехоламинов в мозгу.

Меридил

Меридил (риталин, метилфенидат) — центральный стимулятор, подобный пиридролу, вызывает изменения общего поведения животных, очень сходные с фенаминовой стереотипией (Randrup, Munkvad, 1968). Препарат усиливает условные пищевые (Faidherbe и др., 1962) и оборонительные реакции (Stretch и др., 1966; Oliverio, 1967). Введение 0,19 мг/кг риталина усиливает дифференцировочное торможение (Fronkova, Ehrlich, 1963), 2—16 мг/кг — ослабляет процессы внутреннего торможения (Faidherbe и др., 1962; Stretch, Sidman, 1967). Под влиянием риталина улучшается выработка условных рефлексов (Fronkova, Ehrlich, 1963; Cannizzaro и др., 1969).

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

(большие транквилизаторы)

К большим транквилизаторам, используемым в клинике для лечения тяжелых психических нарушений, относятся производные фенотиазина, бутирофенона и резерпин. Эффекты последнего были рассмотрены в данной главе в разделе «Вещества, влияющие на депонирование аминов».

Производные фенотиазина

Аминазин (хлорпромазин, ларгактил, мегафен) наиболее изучен из всех фенотиазиновых производных. Помимо блокады α-адренергических рецепторов аминазин снижает проницаемость клеточной мембраны и угнетает механизмы активного транспорта биогенных аминов, препятствуя таким образом вхождению норадреналина и адреналина в места связывания и снижая поглощение их в симпатических нервах (Axelrod, 1963), и ускоряет обмен дофамина (Anden и др., 1964; O' Keeffe и др., 1970). Аминазин обладает и антихолинергическими свойствами (Steiner, Himwich, 1962; Ильюченок, 1965).

Со времени первого сообщения Курвуазье (Courvoisier и др., 1953) число работ, посвященных самым различным сторонам действия этого препарата, превысило несколько тысяч. Аминазин во всех применяемых дозах вызывает снижение спонтанной двигательной активности, степень которой тесно коррелирует с концентрацией препарата в мозгу (Himwich и др., 1963). Аминазин оказывает угнетающее действие на общее поведение и условнорефлекторную деятельность (Courvoisier и др., 1953; Archer, 1954; Burn, 1954; Cook и др., 1955; Malmejac, Plane, 1955; Машковский, 1956; Бамдас и др., 1956; Каминский, Савчук, 1956; Раду, 1956; Анохин, 1957; Хананашвили, 1957; 1960; Smith и др., 1957; Аптер и др., 1958; Купалов, 1958; Knoll I., Knoll B., 1958; Данилов, 1959; Verhave и др., 1958а; Асямолова, 1959; Гвишиани, 1959; Антонова, 1959; Olds, 1959а, б; Maffii, 1959; Гедеванишвили и др., 1960; Щелкунов, 1960, 1962а; Винник, 1960; Цобкалло, Боллондинский, 1960 и др.), ослабляет агрессивную реакцию (Hunt, 1957; Karli, 1958; Brunaud, Siou, 1959; Leary, Stynes, 1959; Mantegazzini и др., 1960; Yen и др., 1959; Cook, Weidley, 1960; Heise, 1960; Randall и др., 1960; Horovitz и др., 1965; Valzelli и др., 1967; Valzelli, 1969; Malick и др., 1969; Krsiak, Steinberg, 1969; Lister и др., 1970). В некоторых исследова-

ниях (Барышников и др., 1956; Аптер и др., 1958; Хрулева, 1959; Сихарулидзе, 1960) была выявлена первоначальная фаза возбуждения условнорефлекторной деятельности. Часто эффект двуфазен — после кратковременного увеличения условных рефлексов следует снижение. Выявлена зависимость эффекта от типологических особенностей ВНД и функционального состояния ЦНС подопытных животных (Das и др., 1954; Каминский, Савчук, 1956; Макокина, 1957; Хрулева, 1959; Воеводина и др., 1959; Цобкалло, 1963). Одна и та же доза препарата вызывает противоположные эффекты у собак разных типов нервной деятельности (Хрулева, 1959, 1960). Увеличение интенсивности условного и безусловного оборонительных раздражителей повышает резистентность крыс к подавлению условной оборонительной реакции аминазином (Irwin, 1963). Аминазин менее эффективен у животных с прочно выработанными условными рефлексами, чем с мало упроченными реакциями. С повышением числа тренировок влияние аминазина на выполнение реакции снижается (Singh, 1964; Ray, Bivens, 1966). Легче аминазином угнетаются реакции, вырабатываемые медленнее в сложных экспериментальных условиях (Chalmers, Erickson, 1964; Latz и др., 1969). Под влиянием аминазина нарушается дифференцировочное торможение (Dews, Morse, 1961; Cook, Kelleher, 1961; Clark, 1969б и др.), ускоряется угашение уже выработанных условных реакций (Aber, Clink, 1957; Григорян, 1961; Davis и др., 1961, и др.), ухудшается подвижность нервных процессов (Козлов, 1958; Хрулева, 1960), нарушается запаздывающий рефлекс (Гаврилова, 1958; Трауготт и др., 1961, 1968). Благоприятное действие аминазин оказывает при патологических состояниях ВНД и экспериментальных неврозах (Хрулева, 1960; Муравьева, 1960; Vatava и др., 1963; Kornetsky, Eliasson, 1969; Yen и др., 1970).

Данные о различной чувствительности оборонительных и пищевых условных рефлексов к аминазину весьма противоречивы. Имеются исследования (Boren, 1961а; Cook, Catania, 1964; Barry, Buckley, 1966, и др.), в которых показано, что аминазин одинаково активен при обоих видах реакций. В опытах на обезьянах, где пищевая и оборонительная условные реакции вырабатывались в одной камере и заключались в нажиме на разные рычаги, оба рефлекса нарушались при введении 2—2,5 мг/кг аминазина (Cook, Catania, 1964). Многие исследователи считают, что оборонительные условные реакции более чувствительны к аминазину, чем реакции, подкрепляемые пищей или водой (Анохин, 1957, 1968; Heistad, 1958; Weissman, 1959; Калюжный, 1964, и др.). На основе блокирования аминазином оборонительной условнорефлекторной до-

минанты П. К. Анохин (1957) выдвинул положение об особом значении адренергических структур в механизмах оборонительных реакций. Однако Олдс (Olds, 1959а; Olds и др., 1956, 1960) показал, что в опытах на крысах аминазин тормозит самораздражение областей, связанных с позитивной мотивацией в дозах, которые не влияют на реакцию нажима на рычаг для избегания раздражений, связанных с негативной мотивацией. Другие исследования (Klupp, Kieser, 1959) также показывают, что условная оборонительная реакция менее чувствительна к аминазину, чем пищевая. Нарушение двигательных условных рефлексов не связано с угнетением общей двигательной активности, так как условная реакция тормозится такими дозами аминазина, которые еще не вызывают ослабления движений (Crismon, 1967). Анализ исследований многих авторов показывает (Crismon, 1967), что для снижения условной двигательной оборонительной реакции $ЕД_{50}$ достигает 1,2—12 мг/кг, а для подавления безусловной реакции — от 4 до 166 мг/кг в зависимости от формы опыта и способа введения препарата. В то же время есть данные в отношении пищевых секреторных реакций (Хрулева, 1958), что малые дозы аминазина изменяют безусловные реакции, не влияя на условные. Возможно, ухудшение двигательных оборонительных (Posluns, 1962) и пищевых условных рефлексов (Хананашвили, 1960; Волкова, 1961; Воеводина, 1961) обусловлено задержкой начала каждого из компонентов двигательной реакции. При действии 1—2 мг/кг аминазина увеличиваются в 3—4 раза латентные периоды, время побежки и поедания корма. После окончания еды животные задерживаются у кормушек на несколько минут, в то время как обычно они сразу возвращались на место. Следовательно, структура условного рефлекса сохраняется, но вся деятельность протекает на более низком функциональном уровне. Аминазин усиливает инертность, ухудшает способность переключаться с одного вида деятельности на другой (Bindra, 1962; Uyeno, 1970).

Аминазин, по данным многих авторов (Crismon, 1967), ухудшает или предотвращает выработку условных реакций. Однократное введение малых доз аминазина не влияет на выработку условных рефлексов (Shaklee, 1958; Lynch и др., 1960), однако хроническое воздействие малых доз в антенатальный период или на новорожденных крысят значительно ухудшает последующую выработку (Doty B., Doty L., 1963).

В некоторых исследованиях (Dinsmoor, Lyon, 1961; Grossman, 1961; Barry, Buckley, 1966), где вырабатывалась условная эмоциональная реакция страха, выявлено, что аминазин в дозах, снижающих число нажимов на рычаг для получения

пищи в безопасный период, одновременно увеличивает число нажимов в период действия условного оборонительного сигнала, т. е. снижает эмоциональную реакцию страха; в других (Boren, 1961a; Geller и др., 1962; Kinnard и др., 1962; Lauener, 1963) — аминазин не изменял или даже снижал число нажимов в период действия условного оборонительного раздражителя. Аминазин в дозе 1,25 мг/кг не подавлял выработку условной реакции страха при действии болевого раздражения (Davis и др., 1961), а в дозе 1—8 мг/кг в/бр тормозил двигательный и вегетативный компоненты реакции угрозы и бегства, вызываемой у кошек электрическим раздражением переднего гипоталамуса и паравентрикулярного ядра, не оказывая влияния на специфические компоненты реакции — урчание, шипение и попытки к бегству (Буров, 1970). Число нажимов крысы на рычаг для получения воды в начале угашения реакции (рассматривается как эмоциональная реакция на отсутствие адекватного подкрепления) увеличивается, а не снижается при действии аминазина (Thompson, 1961). В исследованиях, проведенных в нашей лаборатории, также не было выявлено влияния аминазина на сохранение выработанной оборонительной условной реакции у собак (Ильюченок, Елисеева, 1967; Ilyutchenok, 1968б). При введении в вену 1 мг/кг — дозы, которую некоторые авторы называют оптимальной, реакция страха сохранялась. При повышении дозы до 3—5 мг/кг в/в эта реакция ослаблялась по мере углубления седативного состояния животных параллельно с ослаблением безусловной оборонительной реакции, реакции агрессии, нарушением координации движений и правильности походки, с мышечной релаксацией и снижением температуры тела. Когда же в какой-то степени сохранялись безусловные оборонительные реакции и вообще реакции животных на внешние агенты, сохранялась и реакция страха. Не оказывают изолированного действия ни на выработку, ни на сохранение выработанной условной эмоциональной реакции страха не только аминазин, но и другие α-адреноблокаторы (дибенамин, регитин), а также β-адреноблокатор INPEA.

Можно думать, что аминазин блокирует не нейрохимические механизмы эмоциональной реакции страха, а угнетает механизмы проявления двигательного и вегетативного компонентов оборонительной реакции, как и большинство других ответных реакций организма на внешние раздражители.

В механизме действия аминазина и других фенотиазиновых соединений важное значение имеет блокада α-адренорецепторов мозга. Широко известно свойство аминазина блокировать адренергическую ЭЭГ-активацию и вызывать по-

явление медленных колебаний биоэлектрической активности мозга. Этот эффект обусловлен блокадой α-адренорецепторов мозга, ибо он характерен и для других α-адреноблокирующих веществ. Отсутствие блокады ЭЭГ-активации у ряда α-адреноблокирующих веществ связано либо с плохим проникновением их через ГЭБ, либо со слабым влиянием на α-адренорецепторы мозга. Так, например, антагонистический эффект адреномиметических веществ и дигидрированных алкалоидов спорыньи (дигидроэрготоксин и дигидроэрготамин) не регистрируется у животных с интактным мозгом, но отчетливо проявляется у животных с «cerveau isolé», когда действие адреномиметических веществ выражено значительно слабее (Ильюченок, 1965). Появление отдельных веретен на ЭЭГ, наблюдаемое нами на 35—40-й минуте действия дибенамина при его введении в вену, мы раньше связывали с его периферическим эффектом. Однако многократное введение малых доз дибенамина в боковой желудочек мозга выявило, что этот α-адреноблокатор обладает и центральным действием.

Наблюдаемые электроэнцефалографические изменения при действии аминазина являются следствием блокады адренергических нейронов РФ ствола мозга. Анализ результатов опытов, проведенных в последние годы в нашей лаборатории, показал, что хемореактивные структуры восходящей ретикулярной активирующей системы на уровне ствола мозга химически гетерогенны. Различия в проявлении адренергической, холинергической и серотонинергической ЭЭГ-активации обусловлены главным образом активностью соответствующих хемореактивных структур понто-мезенцефалической РФ, т. е. нейрохимическими механизмами ее возникновения. Конечное звено восходящей ретикулярной активирующей системы на уровне коры образуют мускариновые холинореактивные синапсы (Ильюченок, 1965; Ильюченок, Гилинский, 1970).

Нам кажется, что именно такая конструкция восходящей ретикулярной активирующей системы объясняет, почему вещества, оказывающие влияние на различные хемореактивные структуры мозга, часто вызывают близкие по характеру эффекты. Гетерохимизм механизмов, включающих систему в действие, дает возможность вызывать изменение функции этой системы при воздействии на любую хемореактивную структуру, входящую в ее состав. Так, химическая гетерогенность ретикулярного звена восходящей ретикулярной активирующей системы позволяет получить ЭЭГ-активацию при возбуждении адрено-, холино- и серотонинореактивных структур. Блокада любого из этих видов ЭЭГ-активации достигается либо специфическим для каждой хемореактивной струк-

туры блокатором, либо мускариновыми антихолинергическими веществами, так как конечный корковый нейрон этой системы обладает мускариночувствительными свойствами.

При введении α-адреноблокирующих веществ уменьшается мощный поток импульсов из стволовой части мозга и снижается активность корковых нейронов. Уменьшение потока импульсов из понто-мезенцефалической РФ ослабляет ретикулярное тоническое торможение части нейронов. Наряду со снижением уровня синаптического шума создается возможность образования дополнительных тангенциальных связей между элементами неокортекса, возрастает вероятность вовлечения большого количества клеток в одновременные реакции. Это отразится на росте амплитуды и снижении частоты суммарной электрической активности коры. Блокадой α-адренорецепторов стволовой части восходящей ретикулярной активирующей системы и уменьшением потока ретикуло-корковой импульсации может быть объяснено снижение частоты спонтанной активности корковых нейронов при действии фенотиазиновых производных. Блокирование α-адренергического компонента понто-мезенцефалической РФ приводит к некоторому угнетению и ретикуло-коркового потенциала при действии фенотиазиновых соединений и других α-адреноблокирующих веществ, что отмечено в нашей лаборатории Л. В. Лоскутовой и В. С. Зиневичем. Г. В. Абуладзе показано, что изменение вызванных потенциалов в специфических путях предотвращается отделением ствола мозга перемезенцефалическим сечением. Исчезновение изменений, вызываемых аминазином, при отсечении стволовой РФ свидетельствует о ретикулярном механизме этого эффекта. Вероятно, именно ретикулярные механизмы определяют изменения корковых ответов на афферентные стимулы при действии α-адреноблокирующих веществ. Эффект аминазина на вызванные потенциалы также связан с блокадой α-адренорецепторов, так как он наблюдается и при действии α-адреноблокирующих веществ другого химического строения. Блокада α-адренорецепторов аминазином не влияет на ответ корковых нейронов при высокочастотной ретикулярной стимуляции, но этот ответ блокируется аминазином при сенсорном раздражении среднемозговой РФ. Выявлено, что на корковом уровне восходящая ретикулярная импульсация, приводящая к торможению разрядов части нейронов коры, реализуется через систему холинергических синапсов (Ильюченок, Гилинский, 1970).

Таким образом, единственным звеном восходящей ретикулярной активирующей системы, где непосредственно проявляется действие α-адреноблокирующих веществ и в том числе

фенотиазиновых производных, является РФ ствола мозга. Примечательно, что нарушения условнорефлекторной деятельности, вызываемые аминазином, исчезают, если одновременно раздражается мезенцефалическая РФ (Kornetsky, Eliasson, 1969). Интересные данные о блокировании ЭЭГ-активации при локальном введении аминазина в РФ среднего мозга получены И. П. Анохиной (1966). Отмечено угнетающее действие аминазина при ионофоретической аппликации и в отношении ритмической активности ретикулярных нейронов (Bradley и др., 1966). α-Адреноблокирующие вещества действуют, вероятно, не только в точках контактирования афферентных коллатералей с ретикулярными нейронами (Bradley и др., 1966), но и на адренергические элементы в самих нейронных сетях стволовой РФ.

Однако не все эффекты α-адреноблокирующих веществ связаны только с влиянием на стволовую РФ.

Можно думать, что адренергический компонент лимбической системы составляет основу механизма активной оборонительной реакции — агрессии. Анализ литературных (Everett, Wiegand, 1962; Bureš и др., 1964; Votava и др., 1964; Jacobsen, 1964; Алликметс, 1964; Bradley, Wolstencroft, 1965; Himwich, 1965; Valzelli, 1967) и собственных экспериментальных данных (Ильюченок, Елисеева, 1966; Елисеева, 1967; Ilyutchenok, 1968а,б) позволяет думать, что активная (агрессия) и пассивная (страх) оборонительные реакции имеют различные нейрохимические механизмы. Агрессия, вероятно, адренергична по своей природе, страх — холинергичен.

Некоторые эффекты аминазина могут быть обусловлены не только блокадой α-адренорецепторов, а имеют и другие механизмы, в частности, являются результатом структурных и метаболических изменений, а ряд эффектов связан с блокадой мускариновых холинергических структур.

Ацетазин (ацепромазин, плежисил) в дозе 1—3 мг/кг угнетает ВНД, условная реакция у собак сохраняется лишь на отдельные сильные раздражители стереотипа. При повышении дозы до 6—15 мг/кг отмечается полное торможение пищевых условных и безусловных рефлексов (Раппепорт, 1961). Угнетение агрессивной реакции взаимного нападения при пропускании тока через пол камеры отмечается у крыс при введении 2,5 мг/кг ацепромазина — дозы, не вызывающей нарушения двигательной активности животных (Brunaud, Siou, 1959).

Дипразин (прометазин, фенерган, пипольфен, аллерган) — один из наиболее активных современных противогистаминных препаратов, обладающий, кроме того, выраженным дейст-

вием на ЦНС: дипразин оказывает седативное, умеренное антихолинергическое и сильное антиадренергическое действие.

Введение 1 мг/кг дипразина у крыс и кроликов увеличивало латентные периоды двигательных пищевых условных рефлексов, 5 мг/кг вызывали, наряду с увеличением латентных периодов, также снижение силы условных реакций, 10 мг/кг угнетали не только условные двигательные, но и безусловные пищевые рефлексы (Толвинская, 1965).

Метеразин в опытах на мышах и крысах вызывает угнетение двигательных оборонительных условных рефлексов (Закиров, 1961; Хелми, 1965; Любимов, 1965). В опытах Р. М. Хелми (1965), где вырабатывалась условная реакция прыжка на шест во избежание электрического раздражения, метеразин в дозе 1 мг/кг полностью угнетал условную реакцию, целенаправленная безусловная реакция (прыжок на шест при действии электрического раздражителя) сохранялась лишь в начале опыта, сменяясь затем беспорядочными прыжками на стены. При введении 5—10 мг/кг метеразина условная и безусловная реакции полностью угнетались, реакция на боль при этом сохранялась. В дозе 1 мг/кг метеразин не влиял на двигательные оборонительные условные рефлексы в лабиринте. С увеличением дозы препарата структура реакции не нарушалась, но увеличивалось время прохождения лабиринта: при дозе 3 мг/кг — в 3,1 раза, при 5 мг/кг — в 5,7 раза. В опытах, где крысы получали электрическое раздражение в темной маленькой камере, вследствие чего снижалось время пребывания животных в этом помещении, метеразин в дозе 1 мг/кг увеличивал время пребывания в малой камере на второй день после удара тока до 114,5 сек, при контрольном времени — 59,8 сек.

Этаперазин (перфеназин) в дозе 0,1 мг/кг удлиняет время нахождения крысы в темной камере, где животное получает электрическое раздражение, с повышением дозы время снижается до исходных величин (Любимов, 1965). Ю. В. Буров (1965) выявил угнетение ориентировочной реакции и сопровождающей ее реакции ЭЭГ десинхронизации у крыс и кроликов при действии 1,5 мг/кг этаперазина, 15 мг/кг не давали подобного эффекта. Условные оборонительные рефлексы угнетались при действии 0,7—0,8 мг/кг, при этом условная реакция ЭЭГ десинхронизации сохранялась. $ЕД_{50}$ этаперазина, угнетающая условные оборонительные реакции у крыс в лабиринте с дифференцированием освещенности помещения, равна 0,3 мг/кг (Niemegeers, 1962), $ЕД_{50}$ для условной оборонительной реакции прыжка на шест — 0,5 мг/кг (Любимов, 1965; Niemegeers, 1962).

Этаперазин угнетает агрессивное поведение (Irwin и др., 1959; Hotovy, Kapff-Walter, 1960). В дозе 2 мг/кг на 50% угнетал реакцию испуга у крыс при действии интенсивного звукового раздражения (Plotnikoff, 1963), а в дозе 3—5 мг/кг этаперазин угнетал агрессивную реакцию у крыс, возникающую при электрическом раздражении, но угнетение агрессии отмечалось параллельно с развитием общего седативного состояния (Brunaud, Siou, 1959).

Трифтазин (стелазин, трифлюперазин) в опытах на собаках с пищевыми секреторными условными рефлексами в дозе 0,5—15 мг/кг снижал положительные условные рефлексы, одновременно улучшал дифференцировки, ускорял выработку условного тормоза, угасательного и запаздывательного торможения (Сихарулидзе, 1964). При изучении действия трифтазина на поведенческую и ЭЭГ условную реакцию у кошек, где безусловным раздражителем служила ретикулярная стимуляция, трифтазин в дозах, не вызывающих нарушения координации движений и фоновой ЭЭГ (0,1—2 мг/кг), избирательно тормозил поведенческий компонент совпадающей и следовой условных реакций, а также условной реакции с дифференцировкой, не оказывая влияния на условную ЭЭГ-активацию, которая незначительно снижалась лишь при действии 5 мг/кг препарата (Chin, Killam, 1965).

Трифтазин подавляет агрессию, но не снимает реакции страха (Brunaud, Siou, 1959; Tedeschi и др., 1959; Cook, Weilley, 1960). Так, в опытах на крысах (Geller, Seifter, 1960) трифтазин не восстанавливал условной пищевой реакции нажима на рычаг, заторможенной электрическим раздражением. Трифтазин (2,5 мг/кг) не снимал у крыс и безусловной реакции избегания при действии интенсивного звукового раздражителя (Plotnikoff, 1963). Агрессивная реакция у мышей в виде эмоционального нападения друг на друга при пропускании тока через пол подавлялась трифтазином в дозах, вызывающих лишь умеренное снижение спонтанной двигательной активности (Tedeschi и др., 1959). По данным Ю. В. Бурова (1970), трифтазин блокирует лишь двигательные компоненты реакций угрозы и бегства.

Производные бутирофенона

Известно, что галоперидол понижает проницаемость клеточных мембран (Guth, Spirtes, 1964), ускоряет обмен дофамина (Anden и др., 1964; Sharman, 1966; O'Keefe и др., 1970), а также конкурентно антагонизирует действие катехоламинов на адренергические рецепторы (Janssen, 1967). Выявлено,

что нарушения ВНД, вызываемые 0,1 мг/кг галоперидола, предотвращаются при совместном введении его с 0,5 мг/кг фенамина (Виноградов и др., 1967). В то же время Ю. В. Буров и К. С. Раевский (1968), анализируя действие галоперидола на ЭЭГ и поведение, считают, что транквилизирующее его действие не зависит от центральной адренергической блокады.

Во всех исследованиях действия галоперидола на условнорефлекторную деятельность выявлено, что препарат в очень низких дозах сильно угнетает как пищевые, так и оборонительные условные рефлексы. Предполагается (Janssen, 1967), что при введении 10—40 мкг/кг эффект определяется главным образом взаимодействием галоперидола с нейронами нигро-стриарной дофаминергической системы, при более высоких дозах — взаимодействием с норадренергическими нейронами среднего мозга.

При сопоставлении действия галоперидола и трифтазина у крыс на условную пищевую реакцию нажима на рычаг выявлено (Monti, Hance, 1967), что $ЕД_{50}$ галоперидола составляла 88 мкг/кг, трифтазина — 74 мкг/кг. При действии препаратов крысы нажимали на рычаг лишь в первые минуты опыта, затем продолжали исследовать камеру и рычаг, не нажимая на него. Признаков атаксии и двигательных нарушений не наблюдалось даже при действии самых высоких доз. Меньшие дозы галоперидола (40 мкг/кг) увеличивали число условнорефлекторных нажатий на рычаг. При хроническом введении малых доз (4 дня по 25 мкг/кг) отмечается угнетение реакции нажима на рычаг: крысы нажимают на рычаг только в первый момент после помещения их в камеру.

Введение собакам, крысам и обезьянам 10—40 мкг/кг галоперидола удлиняет латентный период условных оборонительных двигательных реакций и тормозит вызванные фенамином стереотипные движения, 80—160 мкг/кг снижают спонтанную двигательную активность, исследовательское поведение и все виды условнорефлекторных реакций, вызывает поведение каталепсии (Janssen, 1967; Oberst, Crook, 1967). Полное торможение условных оборонительных рефлексов без изменения общего поведения наблюдалось и в опытах на крысах при введении галоперидола в дозах 0,125—0,250 мг/кг (Gane и др., 1966). Процессы внутреннего торможения нарушаются более низкими дозами препарата (Niemegeers и др., 1969), $ЕД_{50}$, снижающая условную оборонительную реакцию прыжка крыс на шест, равна 0,8 мг/кг, $ЕД_{50}$, вызывающая эффект в опытах с дифференцированием освещенности помещения, составляет 0,06 мг/кг, а в опытах с угашением —

0,02 мг/кг (Niemegeers, 1962; Niemegeers и др., 1969). Выявлен эффект галоперидола (0,5—1 мг/кг per os) при экспериментальных неврозах у кошек (Yen и др., 1970).

ГАЛЛЮЦИНОГЕННЫЕ (ПСИХОМИМЕТИЧЕСКИЕ) ВЕЩЕСТВА

К галлюциногенным веществам относятся индольные производные — диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК), псилоцибин, буфотенин и др., а также вещества, сходные с катехоламинами или продукты их обмена — мескалин, адренохром и др. Изменения ВНД при действии галлюциногенных (психомиметических) веществ, вероятно, являются следствием нарушения обмена биогенных аминов.

У людей ДЛК, мескалин, псилоцибин, буфотенин и галлюциногенный аналог фенамина — 2,5-диметокси-4-метиламфетамин — и др. вызывают нарушение преимущественно зрительного восприятия, мышления, эмоций, ощущения собственного тела и времени при сохранившемся критическом отношении к своему психическому состоянию (Fabing, Hawkins, 1956; Isbell, 1959; Столяров, 1964; Snyder и др., 1967; Hoffer, Osmond, 1967; Hollister и др., 1969; Vojtechovský и др., 1968). Нарушения ВНД при действии этих веществ, а также других производных N, N-диметилтриптамина и фенамина подробно изучены в опытах на мышах (Boissier, Simon, 1964; Uyeno, Benson, 1965), крысах (Winter, Flataker, 1956; Mahler, Hummoler, 1959; Taeschler и др., 1960; McIsaak и др., 1961; Gessner, Page, 1962; Uyeno, 1970; Beaton и др., 1968; Smythies и др., 1970; Farkas и др., 1970), кроликах (Horibe, 1970), кошках (Adey и др., 1962; Horibe, 1970), собаках (Мильштейн, 1968) и обезьянах (Uyeno и др., 1968; Uyeno, 1969). Наиболее чувствительны к ДЛК люди и обезьяны. Так, начальные изменения ВНД у обезьян, как и у человека, наблюдаются при введении 0,002—0,005 мг/кг в/м ДЛК: выпадают условные ответы на отдельные раздражители; 0,02—0,04 мг/кг в/м полностью угнетают условнорефлекторную деятельность на несколько часов (Лагутина и др., 1963). Менее чувствительны к ДЛК собаки (доза, вызывающая нарушение навыка прохождения лабиринта у собак, составляет 0,1 мг/кг) и еще менее чувствительны мыши и крысы (дозы, нарушающие условнорефлекторную деятельность, соответственно составляют 3 и 5 мг/кг). ДЛК нарушает способность обезьян использовать опыт предыдущих реакций, но не влияет на сохранение информации, представляемой визуальными раздражителями в простом запаздывающем рефлексе (Stewart, 1963). Угнетающее

действие на пищевые условные рефлексы выявлено как при введении ДЛК (Winter, Flataker, 1957; Marazzi, 1961; McGaugh и др., 1963; Halasz и др., 1969) и адренохрома (Иорданис, Кучина, 1959; Weckowicz, 1967), так и мескалина (Хозак, 1947). При выработке (Oakley, Marazzi, 1961) у крыс реакции различения двух сигналов и выбора одного правильного для получения подкрепления (воды) малые дозы ДЛК (0,01 мг/кг) и мескалина (10 мк/кг) незначительно влияли на выполнение реакции. Тормозное действие ДЛК и мескалина проявлялось в ухудшении выбора правильного сигнала. Более высокие дозы полностью блокировали условные реакции. Эффект галлюциногенов усиливается в условиях стресса. Так, мескалин в дозе 8,5 мг/кг не влиял у крыс на двигательные условные реакции с подкреплением водой. В условиях стресса, когда животным с пищевыми условными рефлексами предъявлялся новый раздражитель, сочетавшийся с неизбегаемыми ударами тока, та же доза мескалина полностью подавляла все реакции. При выработке в одном опыте пищевых и оборонительных условных рефлексов нажима на рычаг ДЛК (0,08—0,125 мг/кг) и мескалин (11—15 мг/кг) блокируют у крыс условную пищевую реакцию и не влияют, за исключением небольшого увеличения латентного периода, на условную оборонительную реакцию (Marazzi, 1962; Ray, Marazzi, 1962; Ray, 1965a).

В большинстве исследований при действии ДЛК выявлено нарушение оборонительных условных рефлексов. Так, при действии ДЛК ухудшается условная оборонительная реакция прыжка на шест у крыс (Pawlowski, 1962); у мышей (Мильштейн, 1968) увеличивается число ударов током, получаемых при попытке утолить жажду из поилки. Кук и Вайдли (Cook, Weidley, 1957) отмечали, что ДЛК в дозе 1,5 мг/кг блокирует только условную оборонительную реакцию, почти не влияя на безусловную реакцию. Более высокие дозы ДЛК блокируют как условную, так и безусловную реакции. Но даже при блокировании безусловной реакции на электрическое раздражение общая двигательная активность, в частности реакция карабкания на шест без электрического раздражения, не нарушалась.

Угнетение условных оборонительных рефлексов вызывают также мескалин (Chorover, 1961; Niemegeers, 1962; Sivadjian, 1969), буфотенин (Mahler и др., 1958), бульбокапнин и псилоцибин (Wada, 1962), псилоцин (Collins и др., 1966) и адренохром (Grof и др., 1963; Weckowicz, 1967). В некоторых исследованиях введение ДЛК усиливало у крыс условную реакцию избегания и скорость побежки в ответ на действие

электрического раздражения (Hamilton, 1969) и оборонительную реакцию в челночной камере (Bignami и др., 1965). Возможно, это обусловлено, с одной стороны, применением недостаточно больших доз (в малых дозах ДЛК может улучшать у крыс выполнение условной оборонительной реакции, в больших — ухудшать) (Jarrard, 1963), с другой стороны — усилением двигательной активности в первой фазе действия ДЛК (Kabes и др., 1969), что оказывает существенное влияние при подобного рода методиках. А. Б. Александровский и другие (1936) при действии мескалина выявили избирательное угнетение у собак пищевых и оборонительных условных рефлексов на зрительные раздражители; условные рефлексы на звуковые и тактильные раздражители не изменялись.

К группе галлюциногенных веществ относят также вещество мускимол, вначале выделенное из гриба Amanita muscaria, а в настоящее время получаемое синтетически (Eugster, 1967). Препарат обладает сильным центральным действием, некоторые его эффекты сходны с действием антихолинергических веществ. Так, введение в вену 0,5 мг/кг мускимола вызывает появление медленных высокоамплитудных колебаний в коре мозга и блокаду ЭЭГ активации при раздражении РФ среднего мозга. При больших дозах (2 мг/кг) высокоамплитудные волны чередуются со спайковой активностью (Scotti de Carolis и др., 1969). Исследование, проведенное на людях, показало, что мускимол не вызывает типичного галлюциногенного синдрома, но вызывает психоз, похожий на атропиновый (Waser, 1967; Theobald и др., 1968). Однако центральный эффект мускимола не связывают с блокадой холинергических структур, так как электроэнцефалографические изменения, вызванные этим веществом (2 мг/кг), не устраняются полностью 0,2 мг/кг эзерина (Scotti de Carolis и др., 1969), хотя следует отметить, что доза эзерина могла оказаться недостаточной. Мускимол резко нарушает общее поведение и условнорефлекторную деятельность животных. Препарат в дозе 0,5 мг/кг в/в вызывает развитие ступороподобного состояния у кроликов, выработанные двигательные пищевые условные рефлексы полностью исчезают (Scotti de Carolis и др., 1969). У крыс 0,5 мг/кг мускимола не влияют на условные оборонительные реакции, возможно, необходимы более высокие дозы (Theobald и др., 1968), так как у кошек нарушения ВНД с «галлюциногенными» проявлениями наблюдаются при введении 1 мг/кг в/бр (Scotti de Carolis и др., 1969).

ДЛК и другие галлюциногены оказывают различное влияние на процессы внутреннего торможения. ДЛК (15 мкг/кг)

вызывает значительное снижение скорости угашения условной оборонительной реакции, увеличивает генерализацию ее и нарушает ранее выработанную дифференцировку (Key, 1961, 1962; Lindsley и др., 1968). При введении ДЛК (5 мг/кг) отмечено восстановление у кошек угашенной ориентировочной реакции (Key, Bradley, 1958) и появление отсутствовавших ранее межсигнальных реакций (Чугунова, 1968). Введение же 25 мг/кг мескалина (Dewis, 1956) и 6,25—25 мг/кг адренохрома (Weckowicz, 1967) способствовало более быстрому угашению условных оборонительных реакций у крыс.

Изменения ВНД галлюциногенами, вероятно, являются следствием извращения восприятия сигналов (Schwartz, Cheney, 1965), нарушения передачи импульсов в специфических подкорковых ядрах (Evarts, 1957; Bishop и др., 1958; Curtis, Davis, 1962; Key, 1965), структурах лимбической системы (Adey и др., 1962; Stumpf, 1965; Popova, 1970) и РФ ствола мозга (Bradley, Key, 1958; Anokhina, 1970; Boakes и др., 1970; Hösli, Tebecis, 1970), а также результатом функциональных нарушений деятельности мозга (Revzin, Armstrong, 1966).

Галлюциногены оказывают угнетающее действие на реакцию самостимуляции, причем обнаружена различная чувствительность разных мозговых структур (Olds, 1958). ДЛК заметно снижал скорость самораздражения задней части гипоталамуса у крыс, адренохром снижал скорость самостимуляции при раздражении передней части гипоталамуса (Mogenson, 1962).

ДЛК и мескалин могут способствовать проявлению агрессии у неагрессивных животных (Gaddum, Vogt, 1956; Haley, 1957), а на фоне агрессивного поведения угнетают ее у рыб (Saxena и др., 1962), мышей (Uyeno, Benson, 1965), крыс (Uyeno, 1967а) и обезьян (Stewart, 1963; Uyeno, 1967б). Возможно, что угнетающий эффект ДЛК связан с влиянием на двигательную активность животных, так как ДЛК заметно ее ослабляет во второй фазе своего действия (Essman, 1967; Kabeš и др., 1969).

ГЛАВА IV

РАЗНЫЕ НЕЙРОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Изучение действия снотворных веществ на ВНД впервые было начато в лабораториях И. П. Павлова. Было выявлено, что хлоралгидрат (Красногорский, 1935; Левин, 1935; Федоров, 1936), люминал (Петрова, 1937, стр. 331), веронал (Линдберг, 1935; Петрова, 1937) угнетают условнорефлекторную деятельность, вызывая ослабление и широкую иррадиацию процесса внутреннего торможения в коре больших полушарий и угнетение возбудительного процесса. В настоящее время показана также важная роль стволовой РФ в действии снотворных веществ.

Барбамил (амитал-натрий) при введении людям (200—250 мг в/в) вызывает смешанное эйфоризующее (оживление двигательной и речевой активности, исчезновение сдержанности, настороженности, озабоченности, приподнятое настроение) и снотворное действие. Ослабляются активно-оборонительные (гнев, злоба, ярость) и исчезают пассивно-оборонительные реакции (страх, тревога, беспокойство). Степень нарушения условных рефлексов при действии барбамила зависит от сложности выработанного двигательного стереотипа, расширяется генерализация условных рефлексов, ухудшаются все формы внутреннего торможения. Выработка условных рефлексов на речевом, кинестетическом и оборонительном подкреплениях, не нарушается, но рефлексы сохраняются хуже (Трауготт и др., 1968).

В опытах на собаках с условными пищевыми секреторными рефлексами барбамил вызывает изменения ВНД при введении 0,005—50 мг/кг п/к (Софронов, Боллондинский, 1968). По мере увеличения дозы характер изменений условнореф-

лекторной деятельности меняется: дозы ниже 5 мг/кг улучшают дифференцировочное и запаздывательное торможение, дозы выше 5 мг/кг ослабляют активный тормозной процесс, хроническое введение 0,5 мг/кг барбамила в течение нескольких недель улучшает торможение в течение всего периода введения, 2 мг/кг — лишь в течение первых двух недель. Снижение положительных условных рефлексов наблюдается при значительном повышении доз барбамила (10—30 мг/кг). У крыс снижение пищевых условных рефлексов происходит при введении барбамила в дозах, вызывающих общее седативное состояние и нарушение двигательной активности (Barry, Miller, 1965).

Нарушение условных пищевых двигательных реакций при действии барбамила наблюдается при так называемых «оперантных», или «непрерывных», схемах опыта, когда животное получает подкрепление после определенного числа нажимов на рычаг или клеваний (фиксированные отношения), через определенное время после включения условного сигнала (фиксированный интервал) или после подачи предыдущего раздражения (опыты с низкой частотой реагирования). Во всех опытах барбамил увеличивает число реакций по сравнению с необходимым, соответствующим условиям опыта (Miller, 1960; Morse, 1962; Dews, 1964), очевидно, нарушаются процессы внутреннего торможения.

Барбамил угнетает различные виды оборонительных реакций в конфликтных ситуациях, где в момент осуществления условного (нажим на рычаг) или безусловного (питье, еда) пищевого поведения животное получает электрическое раздражение. После введения препарата в конфликтной ситуации значительно учащаются «наказуемые» условные реакции: нажимы на рычаг (Barry и др., 1963; Morse, 1964), побежки в лабиринте (Bailey, Miller, 1952; Barry, Miller, 1962), в челночной камере (Gupta, Holland, 1969a) и безусловные реакции: попытки пить из кормушки (Naess, Rasmussen, 1958), нажимы на рычаг, сочетающиеся с ударами тока (Davis, Miller, 1963). Показано, что барбамил (10—40 мг/кг) значительно снижал реакцию страха у крыс на электрическое раздражение и на сильный звук при сочетании его со светом — условным сигналом электрического раздражения, но не угнетал реакцию испуга при действии одного сильного звука (Chi, 1965). Миллер (1968) считает, что барбитураты вызывают дифференцированное снижение интенсивности страха. Этим объясняется факт, что крысы, получавшие неизбегаемое болевое раздражение и испытывавшие страх, обучались нажимать на рычаг для получения барбамила или гексобарби-

тала. В условиях же непрерывного избегания, когда животное отсрочивает удар, нажимая на рычаг за определенное время до подачи тока, и практически может не получать его в течение всего опыта, барбитураты приводят к увеличению числа получаемых ударов лишь при введении больших доз (Heise, Boff, 1962).

Эффект барбамила на другие эмоциональные реакции изучен мало, и полученные данные противоречивы. Так, с одной стороны, показано (Janssen и др., 1960), что барбитураты не влияют на агрессивность, вызванную у крыс длительной изоляцией, с другой — усиливают агрессию в подобной ситуации у крыс и мышей (Silverman, 1966; Le Douarec, Broussy, 1969; Kršiak, Steinberg, 1969). Эмоциональная реакция, вызываемая электрическим раздражением гипоталамуса, блокируется лишь 20—50 мг/кг барбамила, т. е. дозами, вызывающими нарушение двигательных реакций (Masserman, 1937).

Противоречивы данные и о действии барбамила на выработку условных рефлексов. В некоторых исследованиях, где применялись схемы опытов с большими отставлениями подкрепления и длинными межсигнальными интервалами барбамил облегчал выработку реакций (Lynch и др., 1960; Kamano и др., 1966), тогда как выработка условной оборонительной реакции прыжка на шест ухудшалась (Domino и др., 1965). Л. Я. Балонов и другие (1960) приводят данные, что в дозах, не вызывающих сон, барбамил не блокирует выработку условных рефлексов; однако образованные рефлексы нестойки, генерализованы и сохраняются лишь в течение 2—6 часов.

Этаминал-натрий (пентобарбитал, нембутал) угнетает как пищевые, так и оборонительные условные рефлексы (Ray, 1963; Goldberg, Johnson, 1964). Введение 3—6 мг/кг этаминал-натрия угнетало у собак условные пищевые рефлексы на слабые раздражители, но не снижало, а иногда даже увеличивало рефлексы на сильные; при 8—12 мг/кг резко снижались все условные рефлексы без нарушения безусловной пищевой реакции; при 15—18 мг/кг рефлексы угнетались полностью, наступал сон (Потапов, 1960).

Оборонительные условные рефлексы угнетаются этаминал-натрием лишь в дозах, вызывающих атаксию (Smith и др., 1957; Cook, Weidley, 1957; Maffii, 1959; Aston и др., 1962). Дозы препарата, угнетающие условную и безусловную оборонительные реакции, весьма близки (Verhave и др., 1957; Randall и др., 1961). В опытах в конфликтной ситуации, где электрическое или другое раздражение подается в момент действия условного раздражителя пищевой реакции или в момент принятия пищи, этаминал-натрий снижает условную реакцию

страха и увеличивает число нажимов на рычаг и число подходов к пище (Geller, Seifter, 1960; Ray, 1964; Yen и др., 1970).

Этаминал-натрий изменяет процессы внутреннего торможения. В «непрерывных» схемах опытов (с подачей подкрепления после определенного числа нажатий на рычаг, через определенное время после включения условного сигнала или после предыдущего подкрепления и т. п.) этаминал-натрий угнетает как пищевые (Dews, 1955; Ferster, Appel, 1963; Waller, Morse, 1963; Stretch и др., 1967), так и оборонительные условные рефлексы (Brady, 1959; Weissman, 1959), причем для угнетения «непрерывной» условной оборонительной реакции требуются более низкие дозы препарата, чем для угнетения дискретных оборонительных реакций на условный сигнал (Heise, 1960). Когда у животных вырабатывались условные рефлексы в разных схемах опыта — подкрепляется определенное число клеваний или подкрепляются реакции через определенное время после начала действия условного раздражителя, пентобарбитал прежде всего нарушал условную реакцию в схеме фиксированного интервала (Dews, 1955; Herrnstein, Morse, 1956; Ferster, Appel, 1963). Вероятно, что при «непрерывных» схемах реакций изменение условнорефлекторной деятельности определяется главным образом нарушением процессов внутреннего торможения. Действительно, введение 5—10 мг/кг этаминал-натрия полностью угнетает отставленную и следовую электроэнцефалографическую и поведенческую условные реакции кошек на прямую стимуляцию РФ среднего мозга (Chin, Killam, 1965).

У обезьян при введении 5 мг/кг в/бр этаминал-натрия число правильных реакций на условный раздражитель, состоявший из последовательного появления на экране красного и зеленого света, снижалось пропорционально величине паузы между двумя компонентами раздражителя (Roberts, Bradley, 1967).

Что касается влияния этаминал-натрия на эмоциональную реакцию агрессии, то отмечается как усиление агрессивности и снижение пассивно-оборонительного поведения у крыс (Silverman, 1966), так и подавление агрессивности, вызванной изоляцией животных и электрическим раздражением (Cole, Wolf, 1966). Увеличение порога агрессивной реакции шипения при прямой стимуляции перифорникальной вентромедиальной области гипоталамуса наблюдается при введении 40 мг/кг этаминал-натрия, дозы, вызывающей сильную атаксию; 10—20 мг/кг, которые вызывают слабую атаксию и умеренную депрессию, приводят к некоторому повышению порогов агрессивной реакции (Baxter, 1968).

Фенобарбитал (люминал) ослабляет процессы торможения, усиливает его иррадиацию и способствует возникновению гипнотического состояния (Петрова, 1937).

Фенобарбитал оказывает влияние на оборонительные условные рефлексы лишь в больших дозах: у мышей $ЕД_{50}$ составляет 11 мг/кг (Randall и др., 1965), у крыс —70 мг/кг (Niemegeers, 1962). Введение 10—40 мг/кг не влияет на реакцию избегания у крыс (Plotnikoff, 1963), но уже 8—32 мг/кг угнетают ее у мышей (Boissier и др., 1968). Не обнаружено изменений поведения и при локальном введении 3 мкл 10%-ного раствора фенобарбитала в течение 3 дней в гиппокамп (Delgado, 1965). Фенобарбитал снижал реакцию ярости у мышей лишь в дозе 85 мг/кг, при которой животное уже принимает боковое положение (Randall и др., 1965). Выявлено (Geller, Seifter, 1960; Yen и др., 1970) угнетение фенобарбиталом условной реакции страха в конфликтной ситуации: на фоне общего снижения числа нажимов на рычаг для получения пищи скорость реакции во время наказуемого периода увеличивалась.

Калипнон в дозе 0,5—2 мг/кг снижает у собак с пищевыми секреторными условными рефлексами условную секрецию, улучшает запаздывательное и дифференцировочное торможение, снижает слюноотделение при продлении дифференцировки до 5 мин; от 10—30 мг/кг условные рефлексы повышаются и ослабляется внутреннее торможение; от 40—50 мг/кг препарата условнорефлекторная деятельность угнетается и наступает сон (Софронов, 1960, 1964). В опытах на крысах (Hecht, 1963) калипнон в дозе 5 мг/кг полностью тормозил у крыс условные двигательные пищевые рефлексы, не изменяя условных и безусловных оборонительных реакций, при более высоких дозах тормозились также и оборонительные условные реакции.

Тиопентал-натрий (пентотал-натрий) в опытах на голубях с пищевыми условными рефлексами нажима на рычаг избирательно снижал число нажатий при схеме опыта с фиксированным интервалом (подкреплялся первый нажим на рычаг после 300 сек действия условного раздражителя) и увеличивал число нажатий при схемах с фиксированными отношениями, когда подкреплялось каждое 30-е нажатие (Vaillant, 1964).

Секобарбитал у обезьян (Verhave, 1959) вызывал нарушение реакции, выработанной по схеме фиксированного интервала, т. е. нарушал процессы внутреннего торможения. Снижение условных и безусловных оборонительных реакций в темной камере наблюдается при введении одной и той же

дозы препарата (Verhave и др., 1958а). Угнетение реакций при данной постановке опыта было сильнее, чем изменения условной реакции вращения колеса для предотвращения электрического раздражения и безусловной реакции на это раздражение. Нарушение реакций зрительного различения под влиянием секобарбитала зависело от трудности различения (Pragay и др., 1969); в большей степени нарушалось выполнение более сложных дифференцировок.

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА — БРОМИДЫ

Влияние солей брома на ВНД подробно изучено в лабораториях И. П. Павлова. М. К. Петровой (1937) показано, что в механизме действия брома определяющим является усиление и концентрация процесса активного внутреннего торможения, вторично, в силу положительной индукции, усиливается и концентрируется раздражительный процесс. Было опровергнуто представление о броме, как о веществе, понижающем возбудимость коры мозга. При введении больших доз брома наблюдается ослабление процессов внутреннего торможения, что способствует более легкой его иррадиации (Розенталь, 1933; Петрова, Усиевич, 1934; Гальперин, 1934). Эффект брома зависит от дозы препарата и типологических особенностей животных; выявлен эффект брома при экспериментальных неврозах (Яковлева, 1933; Майоров, 1933; Каминский, Майоров, 1935; Петрова, 1933, 1935, 1937; Павлова, 1938; Усиевич, 1938; Ярославцева, 1938; Самойлова, 1952; Аничков, 1962). Изучая условный отряхивательный рефлекс у кроликов, О. А. Крылов (1960) показал, что 0,1—1 г брома вызывает незначительное повышение положительных условных рефлексов и четко усиливает дифференцировочное торможение, повышение дозы до 3 г приводит к растормаживанию дифференцировок. При более высоких дозах (5 г) наблюдается общая заторможенность животного, развитие сонного состояния.

АНАЛГЕЗИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Изучению действия аналгетиков на ВНД посвящены первые работы по фармакологии условных рефлексов, вышедшие из лаборатории И. П. Павлова. В исследованиях М. В. Завадско-

го (1908), С. Н. Потехина (1911) было установлено угнетающее действие морфина на условные и безусловные рефлексы.

Изменения условнорефлекторной деятельности, вызываемые аналгетиками, наступают при введении более низких доз, чем те, которые вызывают аналгезию (Вальдман, 1962; Jacob, 1963). Малые дозы морфина (в 50—100 раз ниже аналгетических) оказывают возбуждающее влияние на поведение, облегчают осуществление и выработку условных рефлексов (Morrell, Jasper, 1956; Ленкевич и др., 1959; Tsou, 1963; Djahanguiri и др., 1966; McMillan, Morse, 1967; Neal, 1968; Boissier и др., 1968; Woods, 1969; Thompson и др,. 1970; Fog, 1970). Не пропорциональны и дозы веществ, вызывающие изменения ВНД и аналгезию. В отношении поведенческих эффектов $ЕД_{50}$ для кодеина составляет 14,09 мг/кг, морфина — 5,01 мг/кг, петидина — 3,36 мг/кг и метадона — 0,85 мг/кг, т. е. метадон примерно в 10 раз активнее, а кодеин в 3 раза слабее изменяет поведение, чем морфин и петидин. Такое соотношение доз, влияющих на поведение, не соответствует их аналгетической активности: кодеин в 6 раз, а петидин в 10 раз менее активен, чем морфин и метадон, которые по аналгетической активности примерно равны (Molinengo, Ricci-Gamalero, 1970).

Повышение условнорефлекторной деятельности выявлено при введении малых доз и других аналгетиков (Woods, 1969 и др.). Так, введение 0,5 мг/кг промедола мышам увеличивает положительные условные рефлексы и растормаживает дифференцировки (Софронов, Федоров, 1959). При повышении дозы аналгетиков условнорефлекторная деятельность угнетается, наступает седативное состояние, каталепсия (Hill и др., 1957; Gunne, 1963; Martin и др., 1963; Woods, 1969; Thompson и др., 1970; Fog, 1970). Введение 1,25—5 мг/кг промедола снижает пищевые условные рефлексы у мышей (Софронов, Федоров, 1959). И. И. Гопадзе (1964) отмечал у кошек при действии 2 мг/кг морфина угнетение условной реакции мяукания, образованной при сочетании звука с электрическим раздражением зуба. В дозе 5 мг/кг препарат угнетал двигательно-оборонительные условные рефлексы у крыс (Турсунова, 1964). В то же время условная оборонительная реакция сгибания лап у собак (Karoly и др., 1964) и условная реакция с подкреплением водой у крыс (Lauener, 1963) морфином не угнетались. Характер и степень изменения ВНД в большей мере зависят от используемой методики (Thompson, Schuster, 1968; Thompson и др., 1970).

Пороговые аналгетические дозы морфина (0,5 мг/кг) и промедола (0,25 мг/кг) способствуют развитию внутреннего

торможения, ускоряют угашение ориентировочной реакции, а малые дозы аналгетиков (0,01—0,015 мг/кг) ослабляют активный тормозной процесс, вновь вызывая типичную реакцию ЭЭГ-активации при введении на фоне полностью угашенного ориентировочного рефлекса (Вальдман, 1962).

Противоположный эффект разных доз аналгетиков на условные рефлексы рассматривается А. В. Вальдманом (1963) как следствие неодинаковой чувствительности различных нервных структур к действию препаратов и, таким образом, неодинаковой последовательности действия веществ на различные нервные функции и структуры. Аналгетики не нарушают проведения в специфических афферентных системах, но оказывают значительное угнетающее влияние на восходящую ретикулярную активирующую систему и нисходящие кортикоретикулярные пути. Подавление различных видов центрального торможения может вызываться при действии препаратов как в результате блокирования путей тормозных влияний, так и вследствие более раннего угнетения некоторых нервных структур, оказывающих тормозное влияние на другие нервные центры. В обоих случаях конечным результатом будет «стимулирующий» эффект, который рассматривается как явление растормаживания.

При сопоставлении влияния морфина на условную и безусловную реакции в опытах с условными оборонительными реакциями прыжка на шест (Cook, Weidley, 1957; Chittal, Sheth, 1963; Jacob, 1963), вращения колеса (Verhave и др., 1958б), нажима на рычаг в схемах «непрерывного избегания» (Heise, Boff, 1962) морфин угнетает условную реакцию в более низких дозах, чем безусловную. В опытах Барри и Миллера (Barry, Miller, 1965) 3—9 мг/кг морфина в равной мере ослабляли у крыс условные пищевые и оборонительные реакции в лабиринте и почти не влияли на безусловную реакцию при электрическом раздражении. Следовательно, угнетающее условную оборонительную реакцию действие морфина не связано с его аналгетическим и седативным эффектами.

Аналгетики восстанавливают условнорефлекторную деятельность при экспериментальных неврозах (Wikler, Masserman, 1943; Wikler, 1948; Западнюк, 1955; Вальдман, 1962) и других нарушениях ВНД (Шилов, Касалица, 1957; Вальдман, 1957). В опытах с принудительным плаванием, при первом помещении мышей в воду начальной фазой является реакция испуга, когда животное беспорядочно барахтается, старается выбраться и теряет много сил. В дальнейшем эта фаза испуга исчезает и время спокойного плавания увеличивается. Морфин, введенный за 30 мин до опыта, устраняет эту на-

чальную фазу испуга и удлиняет время принудительного плавания в первом опыте. Время плавания в последующие опыты укорачивается в силу общего седативного действия (Jacob, 1963). В опытах Лифа и Мюллера (Leaf, Muller, 1965) морфин резко увеличивает число попыток пить в ситуации, когда питье сочеталось с электрическим раздражением. Морфин (Molinengo, 1964) и другие аналгетики (кодеин, петидин и метадон) снижают скорость нажима на рычаги у крыс в ситуации конкурентного оборонительного и пищевого подкрепления (Molinengo, Ricci-Gamalero, 1970). Высказывается предположение (Blozowski, Jacob, 1960), что морфин снимает беспокойство, вызванное необычной ситуацией и угнетает способность к разрешению конфликта. Относительно влияния морфина на агрессивность известно, что препарат подавляет вызванную болевым раздражением или изоляцией драку животных (Brunaud, Siou, 1959; Cook, Weidley, 1960; Janssen и др., 1960), но не влияет на проявление реакции угрозы у кошек, вызываемой электрическим раздражением гипоталамуса (Буров, 1970).

Поведенческие эффекты морфина, возможно, обусловлены изменением обмена и депонирования биогенных аминов. Морфин не вызывает больших изменений общей концентрации биогенных аминов в мозгу (Cochin, Axelrod, 1959; Maynert, Klingman, 1962; Sloan, Brooks, 1962; Sloan и др., 1963), но усиливает оборот серотонина и катехоламинов (Gunne, 1963; Way и др., 1968; Haubrich, Blake, 1969; Eidelberg, Schwartz, 1970). Торможение синтеза серотонина *n*-хлорфенилаланином (300 мг/кг) предотвращает развитие депрессивного состояния у крыс при введении морфина, а торможение синтеза норадреналина α-метил-*n*-тирозином 80 мг/кг) и диэтилдитиокарбаматом (500 мг/кг) блокирует возбуждение. Предотвращает морфиновую гиперактивность и имипрамин (25 мг/кг), препятствуя обратному поглощению норадреналина в депо. Однако, несмотря на эти интересные данные, роль биогенных аминов в механизме центрального действия морфина не ясна. Так, имеются данные, что морфин предотвращает изменения ВНД, вызываемые 5-окситриптофаном (Гилев, 1969). Эйдельберг и Шварц (Eidelberg, Schwartz, 1970) высказывают предположение, что в механизме изменения поведения при действии морфина важную роль играет именно увеличение оборота аминов в мозгу, а не их концентрация в свободной и связанной форме. Это повышение оборота обусловлено либо повышением активности энзимов, участвующих в синтезе аминов, либо задержкой обратного поглощения аминов в депо.

МАЛЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

К малым транквилизаторам, которые применяются для лечения пограничных состояний активности ЦНС, относятся мепротан (мепробамат, андаксин), либриум (хлордиазэпоксид, элениум), диазепам, а также амизил и оксилидин, которые были рассмотрены в разделе «Антихолинергические вещества». Эффект малых транквилизаторов на ВНД в большой степени зависит от дозы. Большие дозы либриума, диазепама и оксазепама угнетают условные реакции, тогда как малые облегчают их, особенно рефлексы, подавленные наказанием, а также неподкрепляемые реакции (Margules, Stein, 1967; Molinengo, Ricci-Gamalero, 1969; Fuller, 1970; Zoni, Banfi, 1970; Richelle, 1969). При повторных введениях препаратов угнетающий эффект на поведение исчезает после 3—4 введений, растормаживающий же эффект сохраняется и после 22 введений, но исчезает сразу после отмены препаратов. Развитие толерантности к угнетающему действию бензодиазепинов, возможно, обусловлено повышением скорости выведения препаратов или адаптацией ЦНС (Margules, Stein, 1968a).

Анализируя влияние малых транквилизаторов мепробамата и либриума на ВНД, Вихляев и Клыгуль (1968) подчеркивают качественное отличие их от нейролептиков. Мепротан и либриум в отличие от нейролептиков не угнетают классических оборонительных и пищевых условных рефлексов, нарушение отмечается лишь при введении больших доз, вызывающих релаксацию и нарушение координации движений, но изменяют временные показатели оперантного поведения, что может быть связано с ослаблением процессов внутреннего торможения.

В опытах на кошках с выработанными пищевыми условными рефлексами по схеме «фиксированного интервала» мепротан в дозе 50—150 мг per os значительно увеличивал общее число нажатий на рычаг и нарушал выработанное распределение частот нажатий во времени, соответствующее схеме опыта. При длительном введении препарата его эффект на условный рефлекс исчезает (Xhenseval, Richelle, 1965). Вероятно, в данном случае нарушаются именно процессы внутреннего торможения. Подобные результаты при действии малых транквилизаторов получаются в опытах, где вырабатываются условные реакции по схеме, требующей напряжения процессов дифференцировочного и запаздывательного торможения (Kelleher и др., 1961; Boren, 1961б; Cook, Kelleher, 1962; Heise, Boff, 1962; Richelle, 1962; Ray, 1966). Мепротан восстанавливал также заторможенные условные реакции, на-

рушенные при содержании животного в условиях строгой изоляции (Corson и др., 1963). Сходным эффектом на процессы внутреннего торможения обладает и либриум. Препарат в дозе 15 мг/кг в/бр, вводимый крысам за 20 мин до начала угашения реакции нажима на рычаг, которая прежде подкреплялась электрической стимуляцией латерального гипоталамуса, задерживал угашение этой реакции (Gandelman, Trowill, 1968). Либриум (5 мг/кг) оказывал неодинаковый эффект у крыс на скорость условной реакции нажима на педаль, подкрепляемой электрической стимуляцией различных областей гипоталамуса. При стимуляции заднелатерального гипоталамуса либриум вызывал повышение скорости реакции, переднелатерального — снижение ее (Olds, 1966).

Подавление агрессивности у животных (Brunaud, Siou, 1959; Mantegazzini и др., 1960; Cook, Weidley, 1960; Schallek, Nauta, 1960; Karli, 1960; Heise, Boff, 1961; Chen и др., 1963; Valzelli, 1967, 1969; Sofia, 1969; Fox, Snyder, 1969; Lister и др., 1970; Christmas, Maxwell, 1970) при действии мепротана, либриума, диазепама, нитразепама и оксазепама, вероятно, нельзя считать специфическим.

Так, мепротан (80—100 мг/кг), подавляя двигательные реакции, не оказывает влияния на характерные компоненты реакции угрозы у кошек — урчание и шипение, вызванные электрическим раздражением переднего гипоталамуса (Буров, 1970); либриум (10 мг/кг) оказывал более выраженный эффект: пороги стимуляции гипоталамуса для получения реакции шипения у кошек и кроликов повышались (Baxter, 1964; Arrigo и др., 1965; Буров, 1970; Funderburk и др., 1970). Особенно отчетливо проявляется влияние этих препаратов на условнорефлекторную деятельность в условиях конфликтной ситуации. Мепротан, либриум и диазепам усиливают у животных реакции, подавленные отрицательными раздражителями (Geller, 1962; Geller и др., 1962; Cook, 1964; Barry, Buckley, 1966; Feldman, Green, 1966; Boissier и др., 1968; Вихляев, Клыгуль, 1968; Yen и др., 1970; Falk, Burnidge, 1970), нормализуются вегетативные реакции, но двигательный компонент условной и безусловной оборонительной реакций почти не изменяется (Corson и др., 1963; Corson, Enesco, 1966). Эффект веществ зависит от типологических особенностей ВНД (DiMascio и др., 1969). Либриум (15 мг/кг) способствует выработке условной реакции на различение после безуспешных попыток крысы справиться с неразрешимой задачей. В обычных условиях предварительное предъявление неразрешимой задачи уменьшает возможность решения последующей разрешимой (Feldman, 1962, 1964, 1968; Brown и др., 1968).

Имеются данные (Вихляев, Клыгуль, 1968), что мепротан влияет на механизмы кратковременной памяти: замедляет выработку условных оборонительных рефлексов, угнетает длительность следовой реакции (отказ от питья) после однократного электрического раздражения. Блокирует выработку условной эмоциональной реакции у крыс и либриум (Scobie, Garske, 1970), не влияя на выработанную эмоциональную реакцию.

Механизм действия малых транквилизаторов не изучен, предполагается, что он связан с изменением обмена катехоламинов в мозгу (Taylor, Laverty, 1969).

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Стрихнин

Уже в первой работе П. М. Никифоровского (1910), посвященной изучению влияния стрихнина на ВНД, выявлено повышение величины пищевых условных рефлексов и ослабление тормозных процессов у собак. Усиление оборонительных двигательных условных рефлексов у собак отмечено при раздражении стрихнином обнаженной двигательной зоны коры больших полушарий (Залманзон, 1928).

В последующих исследованиях было подтверждено, что стрихнин, коразол (пентилентетразол, метразол) и пикротоксин в дозах, не вызывающих судорог, облегчают выработку и увеличивают ранее выработанные условные реакции. Так, при действии стрихнина (0,088 мг/кг п/к) увеличивается число условных оборонительных реакций у кошек в условиях, когда каждый условный сигнал заканчивается электрическим раздражением лапы (Benevento, Kandel, 1967). При введении пикротоксина (0,75—1,25 мг/кг) и пентилентетразола (5—20 мг/кг) облегчается прохождение крысами лабиринта (Greenough, McGaugh, 1965; McGaugh, 1966; Whishaw, Cooper, 1970).

Эффект стрихнина на условные рефлексы зависит от дозы введенного препарата (Журавлев, 1938; Виноградов, 1940, 1948; Фадеева, 1948). Малые дозы (0,02—0,08 мг/кг п/к) незначительно понижают пищевые и электрооборонительные условные рефлексы, средние дозы (0,1 мг/кг) значительно повышают условные рефлексы, а большие дозы (0,12—0,2 мг/кг) нарушают ВНД. Характер изменений ВНД зависит

от типологических особенностей животных. У возбудимых животных повышение условных рефлексов наблюдалось лишь при действии очень малых доз стрихнина, увеличение дозы вызывало запредельное торможение с фазовыми явлениями.

Эти вещества усиливают процессы внутреннего торможения. Стрихнин в дозе 1 мг/кг в/бр способствовал лучшему исполнению задания отставленного выбора в лабиринте с водным подкреплением (Petrinovich и др., 1965). Улучшается решение крысами различного вида задач на различение при введении 0,2 мг/кг стрихнина (Hudspeth, 1964; McGaugh, Petrinovich, 1965). Однако имеются данные (Benevento, Kandel, 1967) об отсутствии облегчающего эффекта стрихнина (0,088 мг/кг) на угасательное торможение.

Кофеин

Работами павловской школы, начиная от исследований М. В. Завадского (1908) и П. М. Никифоровского (1910), подробно изучено изменение ВНД при действии кофеина. Малые дозы кофеина (0,03 г) у собак повышают условные рефлексы, большие дозы (0,5—8 г) удлиняют латентные периоды, тормозят двигательные пищевые реакции, вызывают фазовые состояния. Степень повышения положительных пищевых условных рефлексов зависит от типа ВНД животного и длительности применения кофеина. У мышей, кроликов и собак при длительном применении кофеина наблюдается начальное повышение положительных рефлексов и резкое снижение их величин после отмены препарата (Зимкин, 1926; Линдберг, 1935; Клещев, 1938; Павлова, 1938; Федоров, 1954; Рябиновская, 1956; Борисова, 1959; Nieschulz, 1965).

Что касается влияния кофеина на условные оборонительные рефлексы у кошек, то даже при использовании доз от 1 до 250 мг/кг лишь в редких случаях удалось наблюдать кратковременное их улучшение (Гонтарь, 1964).

При действии кофеина ослабляется дифференцировочное торможение, замедляется угашение условных рефлексов и нарушается запаздывающее торможение (Никифоровский, 1910). Кофеин растормаживает «недеятельную фазу» у кроликов, которая в нормальных условиях сменяет фазу активности в результате развития внутреннего торможения (Костенко, 1968), затрудняет образование у собак двигательных оборонительных условных рефлексов на время, а при выработанном рефлексе растормаживает дифференцировки на время (Дмитриева, Кочигина, 1955).

Однако процессы внутреннего торможения при действии кофеина иногда усиливаются; так, наблюдалось улучшение зрительного различения у крыс под влиянием 30 мг/кг кофеина (Paré, 1961); вероятно, усиление процессов внутреннего торможения наблюдается лишь при применении малых доз кофеина (Воробьева, 1963).

Исходя из исследований о влиянии препарата на ВНД, сложилось представление о кофеине как о веществе коркового действия. Кофеин облегчает восприятие сенсорной информации (Grollman, 1962), а возможно, и способствует более глубокой оценке (Goodman, Gilman, 1968). Предполагается, что кофеин, усиливая кортикальную реакцию активации, увеличивает скорость оценки сенсорной информации, в результате чего эффективный уровень насыщения информацией достигается быстрее (Cox, 1970). Электрофизиологические исследования свидетельствуют о том, что препарат оказывает влияние как на кору, так и на стволовую часть мозга (Jouvet и др., 1957; Бородкин, 1954; Бураков, Хананашвили, 1965), причем кора не является наиболее чувствительным к кофеину отделом ЦНС (Бондарева, 1967). Действительно ли эффект кофеина связан больше со стволовыми механизмами или различие методических приемов лишь отражает разные стороны действия кофеина, сказать трудно.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Имизин (имипрамин, тофранил, мелипрамин) и другие трициклические соединения, близкие по строению (амитриптилин, дезметилимипрамин), обладают антидепрессивным действием. Их действие, вероятно, обусловлено блокадой обратного поглощения норадреналина (Glowinski, Axelrod, 1964; Carlsson, 1967), что приводит к накоплению норадреналина в области адренорецепторов, и повышением чувствительности к нему адренергических структур (Sigg, 1959; Scheckel, Boff, 1966). Это подтверждается исследованиями взаимодействия имизина с тетрабеназином. Предварительное введение 1,5 мг/кг имизина крысам (доза, которая не вызывает изменения оборонительных условных рефлексов) способствует проявлению стимулирующего эффекта на условнорефлекторную деятельность малых доз тетрабеназина, избирательно опустошающего норадреналиновые депо. Этот эффект наблюдался только между 2-м и 3-м часом после введения тетрабеназина, т. е. когда начинается опустошение запасов норадреналина. Стимулирующий эффект комбинированного введения имизи-

на с тетрабеназином не проявлялся, если предварительно депо норадреналина опустошены α-метил-*м*-тирозином (Scheckel, Boff, 1966). Не проявлялось антагонистического действия дезметилимипрамина в отношении резерпиноподобных поведенческих эффектов производных бензоквинолизина при снижении введением α-МТ содержания в мозгу норадреналина более чем на 90%. То, что это отсутствие антагонизма связано именно со снижением содержания норадреналина, а не дофамина, свидетельствуют данные о полном отсутствии антагонизма и при введении диэтилдитиокарбамата, когда уровень дофамина не изменялся, а норадреналина снижался на 90%, и сохранение антагонизма при снижении уровня серотонина на 90% *n*-хлорфенилаланином (Herman, 1970б). Трициклические антидепрессанты могут также усиливать изменения условных рефлексов, вызванные фенамином и риталином (Hill и др., 1961; Лапин и др., 1962; Scheckel, Boff, 1964) и повышать эффект фенамина на самостимуляцию (Stein, Seifter, 1961).

Некоторые эффекты веществ группы имизина, например поведенческую гиперактивность связывают с центральными холинергическими механизмами (Scheel-Krüger, Randrup, 1969). Важное значение в механизме действия имизина придается антихолинергическим его эффектам (Votava и др., 1964). Вызванное имизином (25 мг/кг) нарушение пищевых условных рефлексов у крыс можно ослабить введением 0,1 мг/кг эзерина (Щелкунов, 1962б). Но, по данным М. Д. Машковского (1969), М. Д. Машковского и А. И. Полежаевой (1969), между показателями антидепрессивной активности и антихолинергическим эффектом имизина и других трициклических соединений корреляции нет, антихолинергический компонент не обязателен для антидепрессивного действия. По мнению М. Д. Машковского (1969), фармакологическое действие и лечебную эффективность антидепрессантов можно удовлетворительно объяснить вмешательством в образование, накопление и инактивацию норадреналина в мозгу.

Эффект имизина двуфазен (Selbach, 1960; Гейнисман, 1962; Трауготт и др., 1968). В первой фазе возникает адинамия, вялость, сонливость (Асланов, Алнес, 1960), снижается качество ответных реакций в словесном эксперименте, увеличивается их латентность; условные рефлексы становятся менее генерализованными, более выражено последовательное торможение, нарушаются запаздывающие рефлексы. Возможно, это связано со снижением активности неспецифических систем диэнцефальных и стволовых отделов мозга (Трауготт и др., 1968). Во второй фазе появляются аффективные изме-

нения, наиболее типичным эффектом имизина является улучшение настроения, реже усиление раздражительности и тревоги. Латентные периоды условных рефлексов укорачивались, генерализация расширялась, облегчалась их выработка, улучшались запаздывающие рефлексы, последовательное торможение ослаблялось. Предполагается, что во 2-й фазе активность РФ ствола мозга усиливается. При усилении раздражительности и тревоги нарушается дифференцировочное и запаздывательное торможение, рефлексы были менее стойкими (Трауготт и др., 1968). В дозе, не вызывающей существенных изменений биоэлектрической активности мозга кроликов и кошек (0,5 мг/кг в/в), имизин улучшает «следование» в коре мозга при применении ритмического светового раздражителя. При увеличении дозы имизина до 3—5 мг/кг «следование» ухудшается и ослабляется ЭЭГ-реакция активации, что свидетельствует о блокирующем действии данных доз препарата на РФ ствола мозга (Машковский и др., 1962).

Изменения условных рефлексов зависят как от дозы препарата, так и от типологических особенностей животных. У собак сильного неуравновешенного типа 1—4 мг/кг имизина не изменяли положительных двигательных пищевых условных рефлексов, тогда как у собак сильного уравновешенного типа 1 мг/кг вызывал повышение условнорефлекторной деятельности. Увеличение дозы до 5 мг/кг у собак неуравновешенного типа вызывало рост положительных условных рефлексов, а у сильных уравновешенных животных повышение дозы до 2—4 мг/кг сопровождалось снижением условных рефлексов до контрольного уровня (Савчук, 1962). У менее возбудимых крыс латентный период безусловных оборонительных реакций при введении 10 мг/кг имизина укорачивался, у более возбудимых — удлинялся (Souskova и др., 1964).

Имизин вызывает изменения и в оперантном поведении животных с пищевым или водным подкреплением, эффект при этом во многом определяется схемой подкрепления и видовыми особенностями животных.

Так, при схемах «продолжительного подкрепления» 15—40 мг/кг имизина подавляли условные реакции крыс (Carlton, 1961; Hill и др., 1961; Bindra, 1962). При схеме «фиксированные интервалы» условные ответы животных продолжались после введения даже 160 мг/кг имизина, но в то же время эта доза вызывала значительное нарушение исполнения по схеме «вариабильные интервалы» (Vernier, 1961). При тех же схемах подкрепления имизин (0,1—10 мг/кг) вызывал значительное улучшение исполнения выработанных навыков у голубей (Dews, 1962; Vaillant, 1964).

Выявлен облегчающий эффект малых доз и угнетающий эффект больших доз имизина на оборонительные условные реакции у крыс (Gatti, Bovet, 1963; Maxwell, 1964; McKearney, 1968), собак (Сихарулидзе, 1961), обезьян (Vernier, 1961) и кроликов (Sadowski, Longo, 1962).

Эффект имизина зависит от прочности выработанного оборонительного рефлекса. Препарат в дозе 2 мг/кг вызывал торможение условной реакции избегания лишь у крыс, у которых эта реакция была недостаточно прочно выработана (Wanner, Baettig, 1965). В ситуации конфликта имизин (0,3—40 мг/кг) либо ослабляет оборонительный компонент поведения (Левтова, 1966), либо не оказывает эффекта (Bindra, 1962; Morse, 1964).

При сопоставлении влияния имизина на оборонительные и пищевые условные рефлексы при применении их в одном опыте увеличение латентного периода условного рефлекса и времени выполнения реакции не зависели от характера безусловного подкрепления (Михельсон, Щелкунов, 1963). Однако имеются исследования (Cook, Kelleher, 1962; Cook, Catania, 1964; Kornetsky, 1965), где показано, что к имизину пищевые условные рефлексы более чувствительны, чем оборонительные. Так, дозы имизина, снижавшие получение пищевого подкрепления, не влияли на число получаемых крысами ударов током (Goldberg, Johnson, 1964).

Данные о влиянии имизина на выработку условных рефлексов немногочисленны и противоречивы. Показано как полное подавление выработки условной оборонительной реакции при введении 40 мг/кг имизина (Herr и др., 1961), так и значительное облегчение ее выработки под влиянием 50—100 мг/кг (Cook, Catania, 1964).

Имизин ослабляет процессы внутреннего торможения у собак при введении 1—5 мг/кг (Савчук, 1962), у голубей — 1—17 мг/кг (Terrace, 1963), у крыс — 75—100 мг/кг (Niemegeers, 1962). Хроническое введение малых доз имизина способствует выработке внутреннего торможения (Сихарулидзе, 1961).

Имизин оказывает влияние на эффект самостимуляции мозга (Stein, Seifter, 1961). Введение 2—4 мг/кг в/бр имизина снижает пороги и увеличивает скорость самостимуляции латеральных гипоталамических областей, 5—20 мг/кг повышают пороги и уменьшают скорость самостимуляции у кошек и крыс (Penaloza-Rojas и др., 1961; Stein, Seifter, 1961; Crismon, 1967; Benešova, 1968; Funderburk и др., 1970). Имизин угнетает агрессивно-оборонительные реакции у крыс (Horovitz и

др., 1965) и у обезьян (Allikmets и др., 1968), причем при локальном введении в претектальную область эффект более выражен, чем при внутрибрюшинном (Allikmets и др., 1968). При введении имизина с ингибиторами МАО (Sabelli, 1961; Fog, 1969б; Zetler, Otten, 1969) или ДОФА (Everett, 1967) агрессивное поведение усиливается; усиление отмечено и у цыплят (Schrold, 1970). Высказывается предположение (Schrold, 1970; Lapin, Oxenkrug, 1969; Лапин и др., 1969) о возможном участии дофамина и серотонина в механизмах изменений антидепрессантами эмоциональных реакций, так как трициклические антидепрессанты блокируют механизм поглощения в мозгу не только катехоламинов, но и серотонина (Carlsson и др., 1969), и некоторые центральные эффекты имизина и сходных по структуре веществ исчезают при блокаде синтеза серотонина ингибитором триптофангидроксилазы α-пропил-дофацетамидом (Meek и др., 1970).

Литий оказывает сходные эффекты с действием трициклических антидепрессантов и с успехом применяется при лечении маниакальных состояний (Gershon, 1960; Schou, 1969; Berzewski, Kanowski, 1970; Greenspan и др., 1970а; Barratt и др., 1970; Gershon, 1970). Подобно амитриптилину, нортриптилину, имипрамину и дезимипрамину углекислый литий противодействует гипотермическому эффекту резерпина и тетрабеназиновой депрессии у крыс и мышей (Perkinson и др., 1969).

Уровень серотонина, норадреналина и дофамина в мозгу крыс при применении хлорида лития (45 мэкв лития с пищей ежедневно в течение 3 недель) не изменяется, но на фоне хлорида лития ингибитор триптофангидроксилазы α-пропилдопацетамид (500 мг/кг в/бр) в меньшей степени снижает содержание серотонина, а ингибитор тирозингидроксилазы α-метилтирозин-метиловый эфир (250 мг/кг в/бр) не истощает запасы аминов в центральных нервных окончаниях. Выявлено ускорение оборота норадреналина в мозгу (Greenspan и др., 1970б). Что касается реакции дофаминовых нейронов, то α-метилтирамин на фоне хлорида лития в большей степени истощает запасы аминов в тубero-инфундибулярных нейронах, чем в мезенцефалических (Corrodi и др., 1969). Предполагается, что хлорид лития понижает активность серотониновых нейронов. Литий, по данным Лапина и др. (1969), угнетает центральное серотонинергическое возбуждение, но отличается от галоперидола, фенибута и антагонистов серотонина большей избирательностью своего центрального антисеротонинового действия. Такое действие может лежать в основе антиманиакального эффекта лития в психиатрической клинике

(Лапин и др., 1969). Возможно, литий ускоряет разрушение серотонина в мозгу (Katz и др., 1968; Kiseleva и др., 1970).

Под действием хлорида лития снижается агрессивность у людей (Dostal, Zvolský, 1970) и у животных. Эффект зависит от видовых особенностей. Наиболее чувствительны к литию рыбы. Помещение бойцовых рыб в воду, содержащую 1272 мг/л хлорида лития, резко снижало их агрессивность уже через 7—11 ч. У 5 из 7 золотистых хомячков, получавших ежедневно то же количество лития, агрессивность снижалась только через 8—10 дней, а у 7 из 20 мышей — через 2—3 недели. Эффект зависит также от дозы препарата. Хлорид лития в концентрации 1272 мг/л снижал агрессивность у бойцовых рыб через 7—11 ч, а в дозе 424 мг/л — через 24 ч. Эффект лития на агрессивность животных имеет временный характер. После отмены препарата агрессивность возобновляется у рыб через 7—36 ч, у мышей — через 3 дня (Weischer, 1969). Предполагается (Delgado, DeFeudis, 1969), что эффект лития связан с его специфическим действием на лимбическую систему, так как введение препарата в амигдалу и гиппокамп обезьян снижало агрессивность животных.

ФАРМАКОЛОГИЯ ПАМЯТИ

РАЗДЕЛ II

Согласно существующим концепциям о механизме памяти (Павлов, 1925; Hebb, 1949; Konorski, 1950; Eccles, 1964; Barondes, 1965; Бериташвили, 1968), формирование следа памяти представляется как ряд процессов структурного изменения в синапсах, приводящих к облегчению последующего прохождения импульсов в нейронных системах по определенным каналам связи.

Эффект веществ на память может быть объяснен исходя из представлений о реверберации нервных импульсов и организации клеточных ансамблей, т. е. возникновении характерного распределения участков возбуждения в ответ на определенную повторяемую конфигурацию радражения. Реверберация нервных импульсов в цепях нейронов после выключения сигнала кратковременна. Но интенсивное функционирование синапсов увеличивает количество пресинаптических пузырьков (De Robertis и др., 1965) и, возможно, повышает возбудимость субсинаптической мембраны. Прохождение импульсов через такие синапсы облегчается (Eccles, 1964). Таким образом, в механизмы краткосрочной памяти включается синаптическая потенциация. Увеличение контакта между пре- и постсинаптическими нейронами, вероятно, стимулирует биосинтетическую активность возможно, возникают конформационные изменения рецепторного субстрата; И. С. Бериташвили (1968) предполагает, что при участии рибонуклеиновой кислоты (РНК) образуется активный белок, который, действуя на синаптическую мембрану, облегчает передачу импульсов. Следовательно, не исключено, что увеличение функции вызывает активацию генетического аппарата нейрона. Активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, возможно, вносит вклад в процесс памяти путем увеличения мощности ферментных систем, обеспечивающих синтез медиатора и изменения конфигурации и синтеза рецепторных белков с по-

вышением чувствительности рецептора (Barondes, 1965; Меерсон, 1967). Предполагается, что активность генетического аппарата нейрона и направленное усиление аксоплазматического тока в его отростки обеспечивает реорганизацию и образование новых синапсов. Возможно участие в механизмах памяти и глиальных элементов (Ройтбак, 1969; Roitbak, 1970).

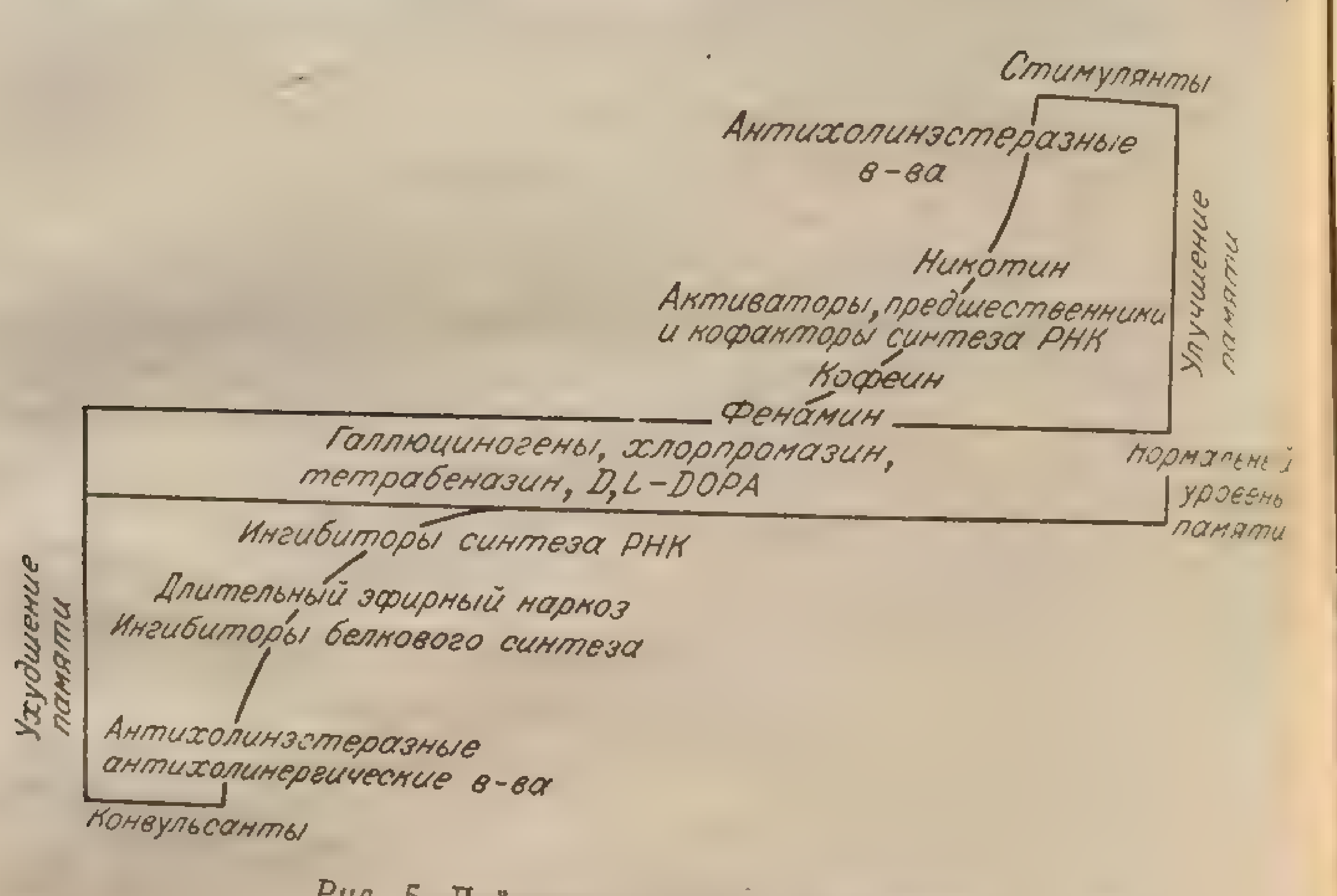


Рис. 5. Действие веществ на память.

Но формирование следа памяти зависит не только от собственных ее механизмов, но и от регулирующих этот процесс систем мозга, как восходящая ретикулярная активирующая и лимбическая системы.

Исходя из подобного представления, целесообразно разделить и пути воздействия фармакологических веществ на память влияние на собственные и на регуляторные механизмы памяти. Наибольший эффект на память оказывают стимулянты и вещества, влияющие на холинореактивные структуры, а также вещества, влияющие на синтез нуклеиновых кислот и белков (рис. 5). В ряде работ описан эффект и некоторых других веществ, как кофеин (Paré, 1961), фенамин (Kelemen, Bovet, 1961; Bovet, Gatti, 1965; Doty B., Doty L., 1966; Kulkarni, 1968; McGaugh, 1968a; Porsolt и др., 1970;), фенатин (Бериташвили и др., 1969), мепробамат и либриум (Вихляев, Клыгуль, 1968; Scobie, Garske, 1970), дисульфирам и диметоксифенилэтиламин (Бару, Божко, 1970), имизин (Трауготт и др., 1968).

ГЛАВА V

ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ НА СОБСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ И ЦИРКУЛЯЦИЮ НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ В ЦЕПЯХ НЕЙРОНОВ

Антихолинергические вещества

Имеется большое число работ, где показан амнезический эффект различных антихолинергических веществ. Введение атропина (0,5—16 мг/кг) за 20—60 мин до обучения значительно ухудшает или даже полностью предотвращает выработку условной реакции избегания у крыс (Herz, 1960б; Bureš и др., 1964; Burešova и др., 1964; Bureš, 1966), мышей (Bohdanecký, Jarvik, 1967а) и обезьян (Ricci, Zamparo, 1965).

Эффект других антихолинергических веществ подобен эффекту атропина. Нарушение выработки условных оборонительных реакций наблюдается у обезьян при меньших дозах скополамина (0,01—0,3 мг/кг) (Samuel и др., 1965), чем у крыс (5 мг/кг) (Gruber и др., 1967). Хотя уже в дозе 0,1—1 мг/кг скополамин, введенный за 30 мин до опыта, резко нарушает выработку пассивной (Meyers, 1965) и активной (Meyers и др., 1964) реакции избегания у крыс. Ухудшается запоминание при действии амизила и у людей (Трауготт и др., 1968).

Однако некоторыми исследователями не показано нарушающего эффекта атропина (8 мг/кг) и скополамина (0,6 мг/кг) на выработку пассивной условной реакции избегания у крыс (Vogel и др., 1967) и даже наблюдался облегчающий эффект бенактизина, атропина и скополамина у мышей (Oliverio и др., 1966 а, б).

В исследованиях, проведенных в Н- или Т-образных лабиринтах с пищевым (Domer, Schueler, 1960) или болевым (Bureš, 1968) подкреплением крысам после нескольких дней тренировки за 10—20 мин до опыта вводили атропин (6—15 мг/кг) и скополамин (1,7 мг/кг), после чего проводили

повторную выработку реакции до того же самого критерия. Введение антихолинергических препаратов значительно увеличивало число проб для достижения критерия по сравнению с контролем до введения препаратов. Сходный эффект атропина (6 мг/кг), гиосциамина (1—8 мг/кг) и скополамина (0,1—1 мг/кг) наблюдался на самопроизвольный выбор рукава лабиринта при отсутствии подкрепления (Meyers, Domino, 1964; Bureš, 1968).

Некоторые авторы (Herz, 1960б; Burešova и др., 1964; Bureš и др., 1964; Bureš, 1968; Meyers и др., 1964; Meyers, 1965; Domer, Schueler, 1960) эффекты антихолинергических веществ, введенных до выработки условных реакций, объясняют нарушением краткосрочной памяти. Имеются высказывания, что вызываемые этими веществами нарушения идут за счет их действия непосредственно на ассоциативные механизмы (Grossman и др., 1965), на механизмы «замыкания» связи между лимбической системой и другими отделами мозга (Кругликов, 1969б). В то же время существует точка зрения, что в период выработки условной реакции на фоне действия антихолинергических веществ ухудшается ее выполнение (Whitehouse, 1964; Meyers и др., 1964; Pazzagli, Pepeu, 1964). Амнезические эффекты антихолинергических веществ объясняют также ухудшением тормозных процессов, в частности процессов угашения, привыкания, что делает те же экспериментальные условия новыми для животного и что внешне выглядит как амнезия (Carlton, 1963, 1964; Carlton, Vogel, 1965; Vogel и др., 1967). Нарушение выработки условной реакции пассивного избегания некоторые авторы относят за счет повышения двигательной активности (Calhoun, Smith, 1968). Крысы после введения скополамина делаются более возбудимыми, ухудшается торможение двигательных реакций в ситуации пассивного избегания. Однако прямой связи между эффектом скополамина на локомоторную активность и угнетением выработки условной реакции пассивного избегания нет (Meyers, Wilchin, 1969). Оливерио (Oliverio, 1968а) считает, что растормаживание, а также феномен «диссоциации обучения» (различие состояний организма в момент выработки реакции на фоне действия веществ и при тестировании без вещества) (Overton, 1966, 1967; Oliverio, 1966, 1967в, 1968а; Berger, Stein, 1969) могут объяснить амнезические эффекты антихолинергических веществ.

Таким образом, неизвестно, на какую из стадий формирования следа памяти действуют антихолинергические вещества.

Между тем выяснение этого вопроса имеет важное значение не только для понимания механизма действия антихолинергических веществ, но и для выявления роли холинергических структур мозга в механизмах формирования памяти.

Прежде всего было интересно выяснить, не обусловлен ли амнезический эффект антихолинергических веществ их влиянием на стадию регистрации следа памяти. Самым простым методом является сопоставление эффектов веществ, вводимых до и непосредственно после стадии регистрации.

У белых мышей линии BALB /с весом 23—26 г по методике Эссмана и Альперна (Essman, Alpern, 1964) А. Г. Елисеевой вырабатывалась в одном сочетании условная реакция пассивного избегания. В качестве электрического раздражителя применялся переменный ток силой 3—5 мА. Критерием выработки условной реакции служило пребывание животного в течение 30 с на освещенной «безопасной» полочке перед дуплом, ведущим в темную камеру.

Все животные предварительно тестировались в течение 3 дней. Для опыта брали только тех мышей, которые в течение 3 дней заходили в темную камеру не позднее 3 с после помещения их на освещенную площадку. На 4-й день проводилась выработка условной реакции пассивного избегания. Тестирование реакции проводилось через 24 ч после обучения и затем — 1 раз в неделю. Все вещества вводились в хвостовую вену в объеме 0,1—0,15 мл за 5 мин до начала или непосредственно после выработки реакции. Для введения непосредственно после выработки хвост выводился наружу через небольшое отверстие в камере, и в вену вводилась игла.

При введении до выработки условной реакции пассивного избегания значительное ухудшение обучения вызывает 10 мг/кг бензацина и 1—3 мг/кг скополамина, причем с увеличением доз последнего выше 1 мг/кг значительного усиления эффекта не отмечено. У 75—79% животных в этих опытах выработать реакцию не удается, у остальных, хотя реакция и вырабатывается, но повышается латентный период вхождения в темную камеру и укорачивается среднее время нахождения в ней (табл. 1). Другой группе животных скополамин в дозе 1—3 мг/кг и бензацин в дозе 10 мг/кг вводились в вену непосредственно после обучения (табл. 2). При применяемой силе раздражения амнезическим эффектом, при введении непосредственно после обучения, обладает лишь бензацин в дозе 10 мг/кг; возможно, при введении большей дозы быстрее развивается блокада холинергических структур, что приводит к нарушению процесса консолидации. В остальных случаях у большинства животных условная реакция пассивного избега-

ния хотя и ослаблена, но она вырабатывается. Можно было предположить, что сама процедура предварительного введения иглы в хвост в камере, где затем животное подвергается электрическому раздражению, являясь дополнительным травмирующим фактором, усиливает негативное подкрепление. Поэтому другой группе животных скополамин в дозе 1 мг/кг вводился вне камеры, после обучения и немедленного их удаления из камеры. Это отдаляло момент введения ве-

Таблица 1

Выработка условной реакции пассивного избегания на фоне предварительного введения мускариновых антихолинергических веществ

Вещество*	Доза, мг/кг	Число животн. в группе	Число животн. с амнезией	% амнезии	P
Контроль	—	117	35	30	
Скополамин	0,2	17	6	35	>0,05
»	0,5	16	8	50	>0,05
»	1,0	191	151	79	<0,001
»	2,0	9	7	78	<0,01
»	3,0	28	21	75	<0,001
Бензацин	10,0	33	21	64	<0,001

* Все вещества вводились в вену за 5 мин до выработки реакции. Во всех таблицах P рассчитывалось по критерию различения X^2.

щества от момента обучения на 30—60 сек, но оставляло стандартным объем негативного подкрепления. Однако и в этом случае выраженного амнезического эффекта отмечено не было.

По данным Р. И. Кругликова (1969б) в опытах с амизилом и Колхоуна и Смита (Calhoun, Smith, 1968) при применении скополамина, выработка реакции пассивного избегания также предотвращается только в том случае, если препараты вводятся до выработки.

Однако некоторыми авторами описан амнезический эффект антихолинергических веществ и при введении их после обучения.

Потеря памяти на недавние события (ретроградная амнезия) отмечена в клинике у некоторых больных при лечении или отравлении атропином (0,5—10 мг) (Goodman, Gilman, 1955; Ostfeld и др., 1960; Migdal, Frumin, 1963; Столяров,

1964), бенактизином (амизилом, 1—70 мг) (Larssen, 1955; Vojtěchovský и др., 1966; Frumin и др., 1969) и скополамином (Gauss, 1906; Goodman, Gilman, 1955; Hardy, Wakely, 1962; Jarvik, 1964). Наиболее сильные нарушения памяти у людей вызывает скополамин, слабее — бенактизин и наименьшие — атропин (Vojtěchovský и др., 1969). Обнаружен, хотя и в слабо выраженной степени, амнезический эффект у животных

Таблица 2

Выработка условной реакции пассивного избегания при введении мускариновых антихолинергических веществ после тренировки

Вещество	Доза, мг/кг	Число животн.		% амнезии	P
		в группе	с амнезией		
Контроль	—	117	35	30	
Скополамин	1*	22	8	36	>0,05
"	1**	13	4	31	>0,05
"	3*	23	8	35	>0,05
Бензацин	10*	46	25	54	<0,01

* Введение непосредственно после обучения.
** Введение через 30—60 сек после обучения.

при введении очень больших доз антихолинергических веществ (атропин — 30 мг/кг, скополамин — 100, бензатропин — 10, дибутолин — 10, метантимин — 5, пропантелин — 5, 1-метил-3-пиперидилбензилат — 50 мг/кг в/бр) через 5 мин после выработки условной реакции пассивного избегания в одном сочетании (Weissman, 1967). Описан амнезический эффект скополамина (0,1 мг/кг в/бр) в опытах со спонтанным выбором рукавов Т-образного лабиринта (Squire, 1969). Опыты основаны на способности крыс правильно чередовать выбор правого и левого рукава при последовательных побежках Т-образного лабиринта. При введении препарата до или после первой побежки его эффект на память оценивался по правильности выбора рукава во второй побежке, которая следовала через равные интервалы времени после первой побежки. Выявлено, что введение скополамина до и после пробы нарушает правильность выбора во второй побежке, но эффект препарата, введенного после первой побежки, наблюдался лишь в том случае, если введение производилось не позднее 15 мин после побежки. Но была ли здесь истинная амне-

зия или была нарушена поведенческая реакция, сказать трудно, так как эффект вещества на память оценивался по правильности выбора рукава во второй побежке на фоне действия препарата.

Наличие амнезического эффекта при введении антихолинергических веществ до обучения и ослабление или отсутствие амнезического действия при введении непосредственно после обучения как будто свидетельствует, что амнезический эффект антихолинергических веществ обусловлен их влиянием на стадию регистрации. Однако окончательных выводов на основании данных, полученных в таких опытах, делать нельзя. Следует принимать во внимание, что действие применяемых антихолинергических веществ развивается довольно медленно. Выраженный ЭЭГ-эффект при введении амизила в вену развивается через 2—4 мин, при введении скополамина — через 1,5—2 мин, с такой же латентностью развивается замедление частоты разрядов нейронов коры, гиппокампа, ядер миндалевидного комплекса и блокирование ретикуло-корковых вызванных потенциалов.

Таким образом, до наступления максимальной блокады холинергических структур даже при внутривенном введении проходит не менее 1—2 мин, в течение которых процесс консолидации не подвержен блокирующему воздействию антихолинергических веществ. МакГоу (McGaugh, 1967) отмечает, что даже электрошок, вызывающий судороги, может не дать эффекта, если после обучения проходит более 8 сек.

Ослабление амнезического эффекта при действии антихолинергических веществ после обучения обусловлено, вероятно, тем, что не только регистрация, но и начальный этап консолидации идут на фоне свободных рецепторов. Блокада холинергических структур развивается постепенно, и в течение некоторого времени холинергические рецепторы заблокированы не полностью, вероятно, в этот период еще возможна консолидация. При введении антихолинергических веществ до обучения регистрация и весь период консолидации протекают на фоне максимальной блокады холинергических структур. Так как при введении антихолинергических веществ непосредственно после обучения не удается исследовать их влияние на стадию консолидации, необходимо искать другой путь, где бы можно было изолированно воздействовать на стадию регистрации. Для этого необходимо на период консолидации следа снять блокаду (в момент регистрации) холинергических структур.

Мы попытались решить эту задачу, использовав антагонизм антихолинергических веществ с антихолинэстеразными.

Для того чтобы снять действие антихолинергических веществ в период предположительной консолидации следа, в нашей лаборатории А. Г. Елисеевой был проведен следующий опыт: выработка условной реакции пассивного избегания проводилась, как и ранее, на фоне действия бензацина или скополамина, но непосредственно после обучения в вену вводилось антихолинэстеразное вещество — галантамин (рис. 6).

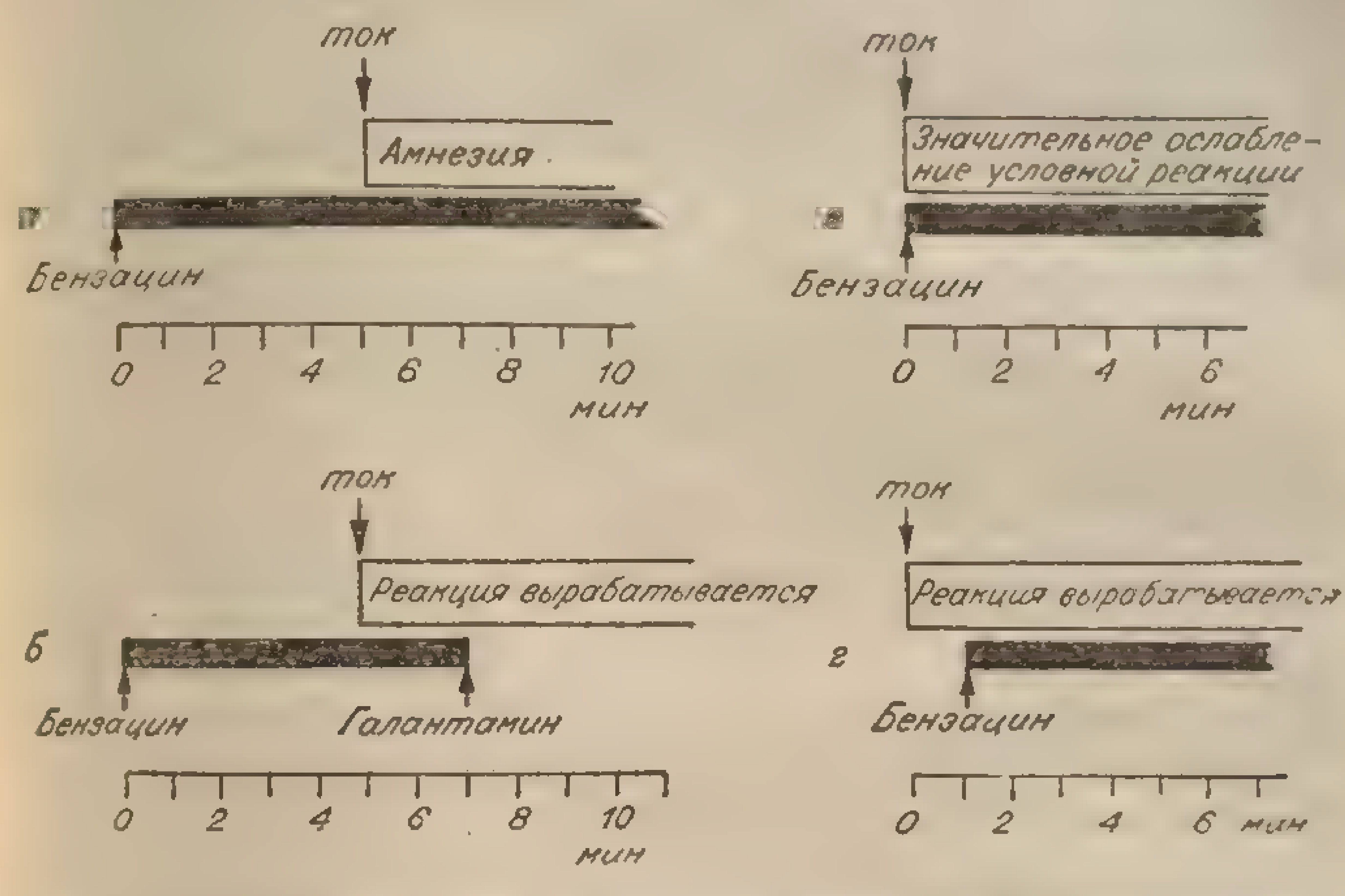


Рис. 6. Действие бензацина на процессы регистрации и консолидации памяти.

а — блокирование выработки условной реакции страха бензацином, введенным за 5 мин до обучения; *б* — снятие антихолинергического действия галантамином, введенным после обучения (амнезический эффект не наступает); *в* — заметное ослабление и *г* — отсутствие амнезического действия бензацина при введении после обучения.

В предварительном исследовании было найдено, что для полной нормализации изменений биоэлектрической активности мозга, вызываемой бензацином, необходима в 2 раза большая доза галантамина. Это соотношение (1 : 2) сохраняется при тестировании большого диапазона доз: от 0,1 до 30 мг/кг бензацина, поэтому для полного снятия эффекта 10 мг/кг бензацина необходимо было ввести 20 мг/кг галантамина, но эта доза при внутривенном введении оказалась токсической и вызывала судороги и немедленную гибель животных. Поэтому пришлось уменьшить дозу галантамина до 15 мг/кг. Эта доза хотя и ослабляет, но не полностью антагонизирует антихолинергическое действие 10 мг/кг бензацина. Однако даже неполное снятие холинергической блокады

сразу после регистрации позволило выявить некоторое облегчение выработки реакции. Четкий эффект был получен в серии опытов с применением более слабого электрического раздражения, когда бензацин в дозе 2 мг/кг давал выраженный амнезический эффект. Галантамин в дозе 4 мг/кг полностью антагонизировал эффект бензацина, и процент амнезии снизился до контрольного уровня.

Подобные опыты были проведены и со скополамином. Как показали ЭЭГ исследования, полный антагонизм эффектов скополамина и галантамина достигается при соотношении доз 1:15. Однако этот антагонизм удается продемонстрировать лишь на малых дозах скополамина (0,2 мг/кг в вену), так как введение 15 мг/кг галантамина после 1 мг/кг скополамина также приводит к немедленной гибели животных. Но даже в дозе 5 мг/кг галантамин, введенный непосредственно после обучения, резко ослаблял амнезический эффект 1 мг/кг скополамина (табл. 3).

Таблица 3

Снятие амнезического эффекта предварительно введенных мускариновых антихолинергических веществ антихолинэстеразным агентом, введенным после обучения

Вещество, введенное		Число животных		% амнезии	P_1*	P_2**
за 5 мин до обучения	непосредственно после обучения	в группе	с амнезией			
Контроль	—	117	35	30		—
Скополамин 1мг/кг	—	191	151	79	<0,001	—
То же	Галантамин 5 мг/кг	27	15	55	<0,05	<0,01
Бензацин 10 мг/кг	—	33	21	64	<0,001	—
То же	Галантамин 15 мг/кг	14	6	43	>0,05	>0,05

*Сравнение с контролем.
**Сравнение с группой, не получавшей галантамин после обучения.

Данные, полученные в опытах со снятием холинергической блокады после выработки в одном сочетании, свидетельствуют, что несмотря на протекание стадии регистрации на фоне максимальной блокады холинорецепторов, даже неполное устранение этой блокады в период консолидации следа позволяет выработать реакцию. Это представляется нам прямым доказательством того, что эффект антихолинергических веществ на память не обусловлен их влиянием на стадию

регистрации. Блокирование холинергических структур мозга угнетает разного рода регуляторные влияния со стороны лимбической и восходящей ретикулярной активирующей системы, но не препятствует попаданию сигналов из внешней среды по специфическим путям в корковые анализаторы, и таким образом сохраняется возможность регистрации поступающей информации. Как показано в нашей лаборатории Б. П. Животиковым, амизил блокирует передачу на корковые нейроны импульсации с лимбических структур. В опытах с регистрацией вызванных потенциалов отмечено, что мускариновые антихолинергические вещества полностью блокируют ретикуло-корковый ответ (Ильюченок и др., 1969), не угнетая или даже несколько облегчая специфический ответ. Можно думать, что амнезический эффект антихолинергических веществ проявляется в период ранней консолидации следа памяти.

Однако антихолинергические вещества предотвращают выработку реакции не во всех случаях. Это в большей степени определяется видом животного и условиями тренировки. Так, например, на крыс эти вещества оказывают слабый эффект, поэтому необходимо применять очень большие дозы. Возможно, это связано с особенностями метаболизма антихолинергических веществ у крыс.

Определяющее значение для выработки условной реакции на фоне антихолинергических веществ имеет сила раздражения и длительность тренировок: при малом числе тренировок эти вещества блокируют выработку реакции, при увеличении числа тренировок блокирующий эффект ослабляется. Так, условная реакция страха у собак на фоне действия 5—10 мг/кг бензацина не образовывалась при выработке в одном сочетании. Безусловная оборонительная реакция на болевое раздражение при этом не угнеталась (Ильюченок, Чаплыгина, 1970). В других опытах нашей лаборатории (Елисеева, 1968) у кошек вырабатывалась условная реакция страха, когда они не могли избежать удара электрического тока (применялось 10 сочетаний условного раздражителя с ударами электрического тока). При действии бензацина (1—20 мг/кг) реакция страха не выявлялась, но в последующие дни, когда тестирование проводилось без введения вещества, она проявлялась отчетливо (рис. 7). Эти результаты соответствуют данным других исследователей (Ricci, Zamparo, 1965; Meyers, 1965; Oliverio, 1968a).

Следовательно, обучение возможно без повторения правильных специфических ответов. Следы памяти регистрируются и сохраняются при блокировании исполнения реакции

в процессе тренировки, но длительность сохранения выработанной реакции страха уменьшается (рис. 8).

Нам представляется, что определяющим фактором в возможности выработки реакции при действии антихолинергических веществ является исход борьбы за рецептор между антихолинергическими веществами и выделяющимся в процессе реакции эндогенным ацетилхолином. Если эта конкурентная борьба за рецептор завершается в пользу ацетилхолина, то реакция осуществляется, хотя она и ослаблена. При усилении раздражения или увеличении объема тренировок блокада рецепторов, на фоне которой проводится обучение, оказывается неэффективной ввиду их деблокады большим количеством выделяющегося эндогенного ацетилхолина. В результате консолидация делается возможной при обучении и на фоне действия антихолинергических веществ. Чтобы подавить выработку реакции в этих случаях, необходимо применить более высокие дозы антихолинергических веществ с тем, чтобы холинергические рецепторы были более полно заблокированы. Действительно, по мере увеличения дозы бензацина от 2 до 20 мг/кг

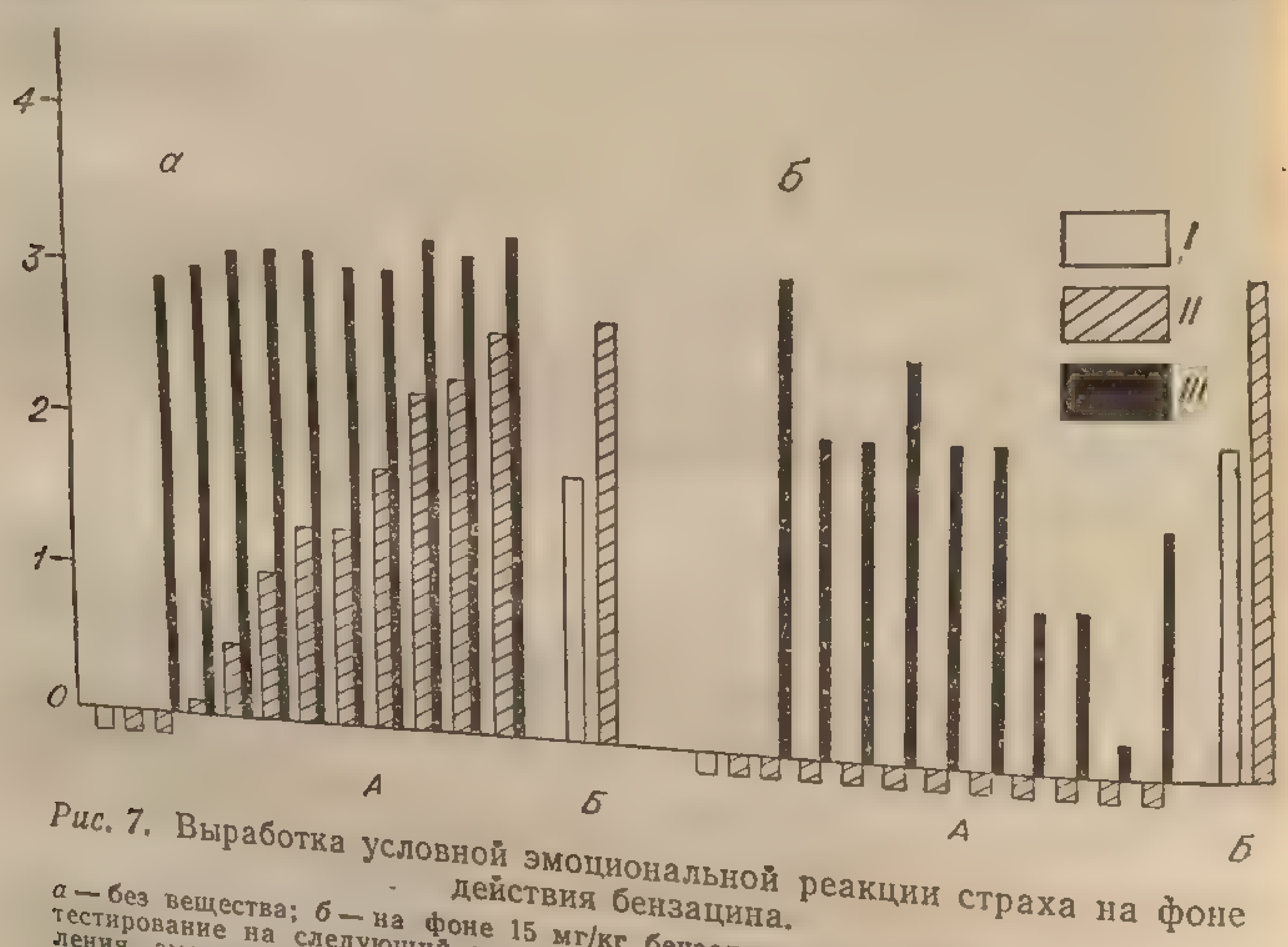


Рис. 7. Выработка условной эмоциональной реакции страха на фоне действия бензацина.

а — без вещества; *б* — на фоне 15 мг/кг бензацина; *А* — день выработки; *Б* — тестирование на следующий день. Деления на оси ординат — степень проявления эмоциональной реакции страха: *1* — слабая, едва заметная реакция, кратковременное проявление отдельных компонентов; *2* — слабая отчетливая реакция, увеличение числа компонентов; *3* — сильная реакция, большой интенсивности проявления многих компонентов (кошка сжимается в комок, втягивает, наклоняет и пригибает к полу голову, закрывает глаза, прижимает уши, прижимается к полу и замирает в таком положении на 5—10 сек). I — реакция на обстановку опыта; II — реакция на условный сигнал; III — реакция на электрическое раздражение.

отмечается ухудшение выработки у кошек условной эмоциональной реакции страха: слабее становятся проявления и укорачивается время сохранения реакции. При введении 30 мг/кг у большинства животных в этих экспериментальных условиях реакция не вырабатывалась. Но при усилении безусловного раздражения (увеличении силы тока) условная реакция вырабатывается и на фоне 30 мг/кг бензацина.

Следовательно, при обучении на фоне блокады холинергических структур наличие или отсутствие реакции в момент обучения и ее проявление в дальнейшем определяется конкурентными взаимоотношениями на уровне холинергического рецептора. Массированное обучение обусловливает выделение достаточных количеств эндогенного ацетилхолина, и часть рецепторов оказывается при этом разблокированной. О реальности такого предположения говорит возможность снятия холинергической блокады, вызываемой антихоли-

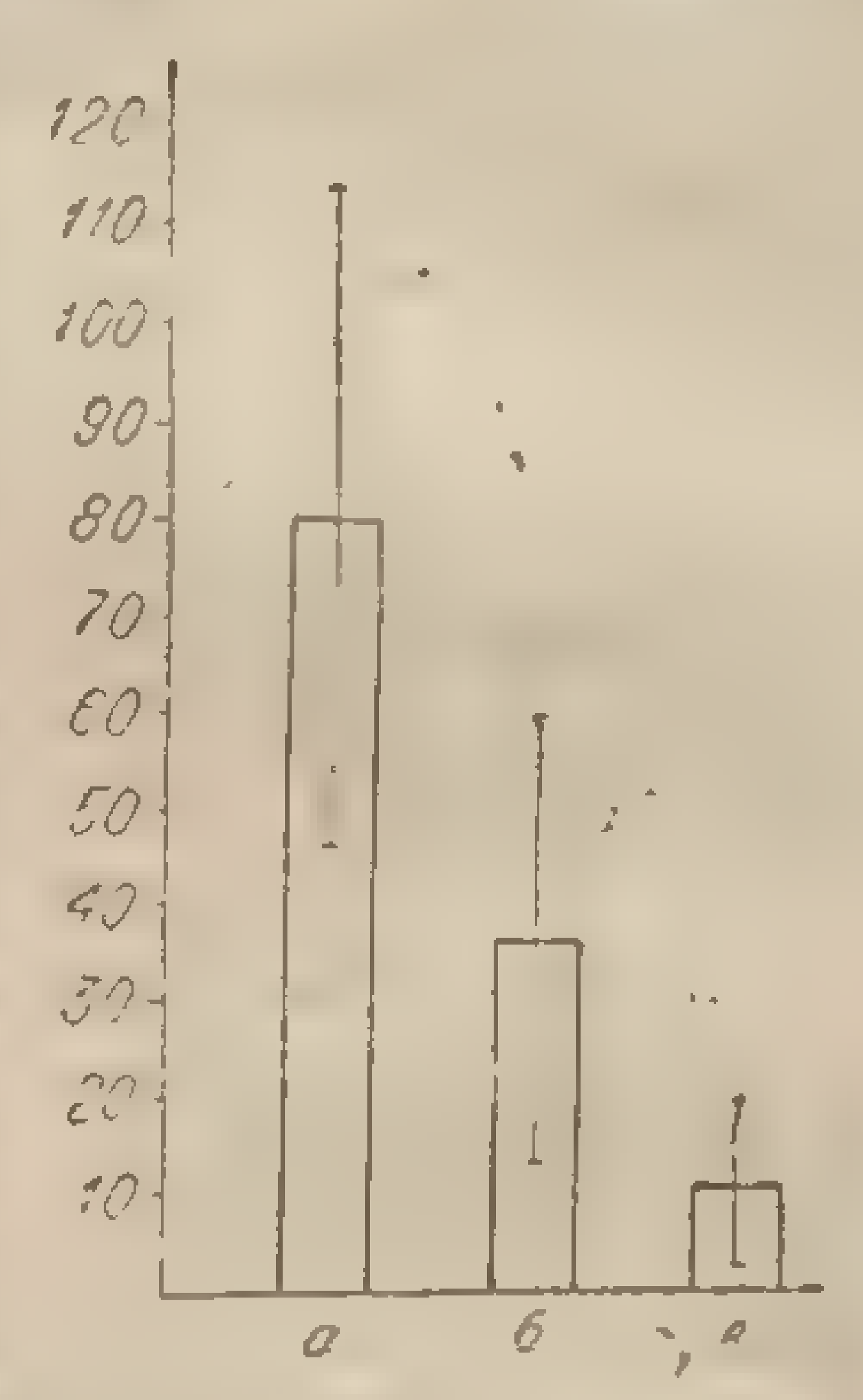


Рис. 8. **Длительность сохранения (в днях) условной реакции страха у кошек, выработанной в 10 сочетаниях на фоне действия бензацина.**
а — без вещества; *б* — 3 мг/кг бензацина; *в* — 30 мг/кг бензацина.

нергическими веществами на уровне нейрона, последующим введением антихолинэстераз (Ильюченок, Гилинский, 1970). Кроме того, уместно вспомнить гипотезу Дейча (Deutsch, 1966), согласно которой обучение повышает число функционирующих синапсов. Все это в конечном счете приводит к тому, что вызываемая антихолинергическими веществами блокада оказывается недостаточной, часть холинорецепторов функционирует и создаются условия для формирования следа, несмотря на блокирование механизмов проявления реакции.

Согласно другой гипотезе, следы памяти в обычных условиях записываются и хранятся в холинергических структурах, но при блокаде последних могут сохраняться и в нехолинергических структурах (Bureš и др., 1964; Meyers, 1965; Bohdanecký, Jarvik, 1967б; Bureš, 1968), но их химическая природа остается неясной.

В первую очередь интересно было проверить роль адренергических структур, тем более, что данные о влиянии аминазина (хлорпромазина) на память противоречивы. Имеются

данные (Doty R., Doty L., 1964), что аминазин (2 мг/кг в/бр), введенный через 10 сек после завершения ежедневной тренировки (одно сочетание в день в течение 30 дней), задерживал скорость выработки условной реакции активного избегания у крыс. Некоторое снижение скорости выработки наблюдалось даже при введении препарата через 2 ч после тренировки; предполагается, что аминазин вмешивается в процессы консолидации следа памяти.

Однако введение 1,5—10 мг/кг в/бр аминазина крысам за 2 ч до опыта (White, Suboski, 1969) и 30 мг/кг в/бр через 5 мин после выработки условной реакции избегания не влияло на сохранение этой реакции при тестировании через 2 ч после выработки (Weissman, 1967). Отсутствует эффект аминазина (5 мг/кг) при введении препарата через 10 сек после выработки и на условную реакцию страха, выработанную в одном сочетании (Palfai, Cornell, 1968). Эффект препарата на условную эмоциональную реакцию, выработанную в 7 сочетаниях, наблюдался лишь 1 ч после в/бр введения 5 мг/кг хлорпромазина, через 24 ч эффект отсутствовал (Heistad, 1958). Н. Н. Трауготт и другие (1968) показали, что при действии аминазина нарушается воспроизведение следов памяти.

В нашей лаборатории А. Г. Елисеевой был проведен опыт с выработкой условной эмоциональной реакции страха у кошек при блокаде как холинергических, так и адренергических структур. Был использован бензацин и аминазин. Каждая использованная в отдельности доза бензацина (2 мг/кг) и аминазина (5 мг/кг) не препятствовала выработке реакции при применении 10 сочетаний условного и безусловного раздражителя.

В первых опытах при совместном применении бензацина и аминазина получено полное предотвращение выработки реакции страха даже при длительной тренировке. Лишь у одной кошки, у которой во время выработки имелась, хотя и в ослабленной форме, безусловная реакция на удар электрического тока, реакция страха на следующий день проявилась, у остальных — безусловная реакция на ток не проявлялась. В последующих опытах при усилении электрического раздражения до такой степени, когда безусловная оборонительная реакция проявлялась у всех кошек, условная реакция страха вырабатывалась также у всех животных.

Следовательно, если и есть нехолинергические механизмы памяти, то, вероятно, они не адренергические. Совершенно не изучена роль серотонинергических структур в механизмах памяти. Имеются лишь косвенные указания на возможное участие серотонина в этих механизмах (Essman, 1970a;

Громова, 1970). Можно предположить, что серотонин принимает участие в механизмах регуляции формирования памяти.

Антихолинэстеразные вещества

Синаптическое проведение можно изменить не только влиянием на холинергический рецептор субсинаптической мембраны, но и путем стабилизации ацетилхолина, угнетая ацетилхолинэстеразу антихолинэстеразными веществами и предохраняя ацетилхолин от разрушения.

Увеличение ацетилхолина до оптимального уровня облегчает синаптическую передачу. Если будут защищены от разрушения лишь те количества «информационного» ацетилхолина, которые обеспечивают реакцию, то это, вероятно, будет облегчать обучение. Так, Н. В. Саватеев (1957) наблюдал увеличение скорости образования условных рефлексов у крыс при подкожном введении 0,1 мг/кг фосфакола. Выработку условной реакции различения у крыс облегчают также малые дозы физостигмина (0,025—0,075 мг/кг) (Whitehouse, 1966).

При превышении оптимального уровня ацетилхолина наступает синаптическая блокада. Передачу информации при введении достаточно больших доз антихолинэстеразных веществ и других агентов, которые повышают концентрацию медиатора, можно сравнить с передачей информации при наличии шума в канале связи. Увеличение не связанных с сигналом квантов медиатора, как и наличие шума, приводит к уменьшению количества информации, передаваемой через синапс.

Вероятно, подобным же механизмом можно объяснить и разные эффекты больших доз физостигмина в различные периоды после его введения.

Буреш (Bureš и др., 1962) отметил облегчающий эффект даже больших доз физостигмина (1 мг/кг), когда от введения до выработки пассивно-оборонительной реакции в одном сочетание проходило 3—4 мин. Видимо, это объясняется тем, что обучение проводилось в начальный период действия физостигмина, когда ацетилхолин еще не накопился в больших количествах. В этот период отсутствуют и выраженные изменения биоэлектрической активности мозга. Если обучение начиналось через 10 мин после введения, то оно полностью подавлялось. Предполагается (Bureš и др., 1964), что физостигмин оказывает эффект только на регистрацию и в меньшей степени на воспроизведение, но не влияет на процессы консо-

лидации. Однако физостигмин влияет и на консолидацию следа памяти (Stratton, Petrinovich, 1963; Bohdanecký, Jarvik, 1967б), что детально исследовано Дейч и другими (Deutsch, 1966; Deutsch, Lutzky, 1967; Hamburg, 1967; Wiener, Deutsch, 1968).

Прослежена зависимость между степенью первоначальной тренировки и эффектами антихолинэстеразных веществ на память (Deutsch, Lutzky, 1967): одна и та же доза ДФФ блокировала прочно выработанную условную реакцию, облегчала выполнение непрочно выработанной и не влияла на выполнение реакции, выработанной до промежуточной степени. Отмечено, что эффект ДФФ и физостигмина зависел от времени, прошедшего после тренировки. ДФФ, введенный непосредственно в гиппокамп (0,01 мл 0,1%-ного раствора ДФФ в арахисовом масле) через 30 мин после тренировки, вызывал частичную амнезию с полным восстановлением реакции через 5 дней после инъекции (тест сохранения давался не раньше, чем через 24 ч после введения ДФФ). Никакой амнезии не возникало, если препарат вводился через 1—3 дня после обучения. ДФФ, введенный через 5 дней, снова вызывал частичную амнезию, а введенный через 14 дней после обучения приводил к полной амнезии, хотя в норме забывания в этот период не возникает. Подобные результаты получены также при внутрибрюшинном введении физостигмина и ДФФ в разные сроки после выработки условной пищевой реакции (Hamburg, 1967; Wiener, Deutsch, 1968).

Дейч объясняет полученные данные, исходя из гипотезы, что в результате обучения первоначально нефункционирующие синапсы видоизменяются и начинают выделять передатчик, т. е. начинают функционировать. Количество ацетилхолина, выделяющегося в таких синапсах, увеличивается лишь по мере выработки условного рефлекса и проходит некоторое время, пока оно достигает количеств, которые имеются в полностью функционирующих синапсах. Предполагается, что такие синапсы на ранних стадиях выработки рефлекса менее подвержены действию антихолинэстеразных веществ. В этих синапсах, даже при значительной блокаде ацетилхолинэстеразы, не достигается избытка ацетилхолина и, следовательно, синаптическая блокада не развивается, как в полностью функционирующих синапсах, где количество ацетилхолина высокое. Этим Дейч с соавторами объясняет уязвимость рефлексов, выработанных за 14 дней до введения, и отсутствие эффекта в отношении выработанных за 3 дня до введения антихолинэстеразных веществ в той же дозе. Наоборот, в

ранних стадиях выработки реакции антихолинэстеразные вещества, предотвращая разрушение ацетилхолина, приводят к облегчению синаптической передачи, и выработка условного рефлекса улучшается. Если забывание также обусловлено уменьшением передатчика в синапсах, то становится понятным облегчение восстановления памяти при применении антихолинэстеразных веществ через 28 дней, когда у контрольных животных условная реакция исчезает.

Дополнительные данные об участии холинергических механизмов в процессах памяти были получены при изучении действия физостигмина в опытах с разными временными интервалами между сочетаниями.

При повторном тестировании предварительно выработанной условной реакции, проведенном на фоне физостигмина, четкая амнезия наблюдалась, когда сочетания были сконцентрированы во времени, и отсутствовала при более длительных интервалах между ними (Deutsch, 1969). Это обусловлено, по-видимому, тем, что для разрушения избытка ацетилхолина при замедлении физостигмином скорости его разрушения необходимо больше времени, что и достигается лишь при более длинных интервалах между сочетаниями. Противоположный эффект физостигмина отмечался в опытах с переучиванием. При концентрированных пробах переучивание под физостигмином облегчалось в большей степени, чем при разбросанных, так как в первом случае память на первоначально выработанные реакции, по-видимому, блокировалась избыточным количеством ацетилхолина.

Эффект ДФФ зависит также от сложности условной реакции. Одинаковая доза ДФФ блокирует простые и значительно облегчает сложные дифференцировки, выработанные в предварительных экспериментах (Deutsch, 1969). Это также объясняется улучшением синаптического проведения в процессе тренировки.

Изменение проведения нервного импульса через холинергические корковые синапсы, безусловно, вносит вклад в формирование следа памяти, возможно, путем последующего изменения реверберации и организации клеточных ансамблей. Но нам кажется, что не это определяет характер формирования следа памяти при действии веществ, влияющих на холинергические структуры мозга. Определяющим фактором является активность регуляторных систем, в частности холинергических механизмов лимбической и восходящей ретикулярной системы. Этот вопрос будет более детально рассмотрен в главе VI.

Стимулянты

Облегчение синаптического проведения нервных импульсов может быть достигнуто не только вмешательством в систему ацетилхолин — ацетилхолинэстераза, но и применением стимулянтов в дозах, не вызывающих судорог. Стрихнин, коразол (метразол, пентилентетразол), пикротоксин, дифенилдиазадамантанол и бемегрид в малых дозах облегчают и ускоряют обучение (McGaugh, Petrinovich, 1965; McGaugh, 1968а).

Эффект стрихнина на обучение был отмечен еще в 1917 г. Лешли (Lashley, 1917). Введение крысам стрихнина за 10 мин до первой из 5 проб обучения в лабиринте уменьшало число опытов, необходимых для достижения критерия, хотя и увеличивало время прохождения лабиринта. Однако детального исследования в то время не было проведено. И только через 40 лет МакГоу и Петринович (McGaugh, Petrinovich, 1959) при введении стрихнина (0,33—1 мг/кг в/бр) и использовании той же самой методики получили аналогичные результаты. В дальнейшем было отмечено, что стрихнин (0,33 мг/кг в/бр), введенный за 6 мин до проб, облегчает обучение крыс зрительному различению при пищевом подкреплении (McGaugh, Thomson, 1962; Petrinovich, 1963; McGaugh, Petrinovich, 1965). Подобный эффект на выработку побежки в лабиринте при пищевом подкреплении отмечен после однократного введения стрихнина даже за 72 ч до начала выработки (Cooper, Krass, 1963). Стрихнин (0,2—0,8 мг/кг), введенный за 30 мин до обучения в одной пробе, удлинял время сохранения следа памяти о болевом раздражении у мышей (Irvin, Benuazizi, 1966). Подкожное введение значительно меньших доз стрихнина (0,088 мг/кг) ускоряло выработку условного оборонительного рефлекса у кошек (Benevento, Kandel, 1967).

Облегчающим эффектом на обучение обладают и другие стимулянты. Коразол (10—25 мг/кг в/бр), введенный за 15 мин до начала тренировки или через 15 мин после нее, увеличивает скорость обучения у крыс (Hunt, Krivanek, 1966; Krivanek, McGaugh, 1968). Эффект коразола выявлен при использовании различных методов, включая последовательное и одновременное зрительное различение, различение положения. В опытах на мышах при выработке условной реакции пассивного избегания введение коразола per os за 30 мин до начала обучения значительно увеличивало латентный период перехода мышей из одного отсека камеры в другой, где животные получали болевое раздражение электрическим током при

повторном помещении животных в экспериментальную камеру. Наибольший эффект наблюдался при введении 3 мг/кг коразола (Irvin, Benuazizi, 1966).

Облегчающий эффект стрихнина и коразола на обучение зависит не только от сложности задания, но и от вида и породы животных (McGaugh, 1966; Petrinovich, 1967). Введение 0,33 мг/кг стрихнина за 6 мин до начала обучения облегчало выработку зрительного различения при болевом подкреплении у потомков трионской породы легко- и труднообучающихся крыс, причем облегчающий эффект был сильнее выражен для труднообучающихся животных (McGaugh, Thomson, 1962). Сильнее облегчали выработку дифференцировок при пищевом подкреплении низкие (0,025—0,1 мг/кг) и высокие дозы (1—1,25 мг/кг), тогда как средние (0,2—0,8 мг/кг) имели значительно меньший эффект (McGaugh, 1968a).

При введении больших доз стрихнина (1 мг/кг) у крыс, плохо обучающихся в лабиринте в обычных условиях, число ошибок при выработке побежки в лабиринте увеличивается (McGaugh, 1961; Prien и др., 1963). Отсутствие облегчающего эффекта или даже ухудшение обучения, отмечавшееся некоторыми исследователями после введения стрихнина (Louttit, 1965; Carlson, 1966; Stein, Kimble, 1966; Schaeffer, 1968; Dusewicz, Liveechi, 1969) и пентилентетразола (Bovet и др., 1966a; Pearl, McKean, 1967), связано, вероятно, с различием использованных доз препарата, а также с возрастными, породными и видовыми отличиями животных. Эффект стрихнина зависит и от условий внешней среды, в которых находятся животные. Так, ежедневное введение 1 мг/кг стрихнина крысам в возрасте от 21—52 до 107 дней ускоряло обучение преодоления лабиринта, если они содержались в больших клетках, и замедлялось, если они находились в обычных (Le Boeuf, Peeke, 1969). Высказывается предположение (Thomson и др., 1961), что различия в способности к обучению связаны со скоростью консолидации следа памяти у разных животных. Природа облегчающего эффекта стимулянтов на обучение не ясна. Даже при введении стрихнина за несколько минут до выработки условных реакций его облегчающий эффект на обучение не связан с влиянием на процессы мотивации: животные, получавшие стрихнин, ели меньше, чем контрольные, и были более медлительны при прохождении лабиринта. Кроме того, стрихнин облегчал выработку и условных оборонительных реакций, когда в качестве безусловного подкрепления использовали болевое электрическое раздражение (McGaugh, 1966).

Предполагается, что стимулянты ускоряют процесс консолидации следа памяти (McGaugh, Petrinovich, 1965; Franchina, Moor, 1968). Действительно, стрихнин (1 мг/кг) и коразол (30 мг/кг) ослабляют ретроградную амнезию, вызванную электрошоком через несколько минут после завершения обучения в одной пробе (McGaugh, 1966; Weissman, 1967). Имеются даже данные, что стрихнин (0,16—0,33 мг/кг), введенный за 15 мин до ежедневной пробы обучения, предотвращает амнезический эффект электрошока через 15—30 сек после обучения (Bivens, Ray, 1966).

О реальности предположения, что стимулянты влияют на процессы хранения следа памяти, свидетельствуют данные с эффектом этих веществ при введении их в различные сроки после тренировки и при тестировании животных, когда вещества выведены из организма.

Крысы, получавшие стрихнин (0,33—1,5 мг/кг) сразу после ежедневной пробы, в лабиринте Лешли делали меньше ошибок, чем контрольные (McGaugh, Petrinovich, 1965). Выработка различных дифференцировок у крыс при болевом подкреплении облегчалась введением 0,2 мг/кг стрихнина через 30 сек после окончания ежедневных тренировок, причем можно было выработать такие сложные дифференцировки, которые в обычных условиях не вырабатывались и после 300 сочетаний (Hudspeth, 1964). Такой же эффект стрихнин оказывает при выработке реакций отставленного альтернативного выбора камеры (водное подкрепление) в Т-образном лабиринте. В обычных условиях эта реакция вырабатывалась при интервалах между двумя последовательными выборами, не превышающих 3,5 ч; после введения 1 мг/кг внутрибрюшинно стрихнина (сразу после побежки) эту реакцию оказалось возможным выработать даже при интервале в 8 ч (Petrinovich и др., 1965).

Исследуя влияние различных интервалов времени (1—90 мин) между концом обучения и введением стрихнина, МакГоу (McGaugh и др., 1962) показал, что наибольший эффект наблюдается при введении препарата крысам в пределах 15 мин после пробы обучения и отсутствует при введении более чем через 30 мин после обучения. В другом исследовании (McGaugh, 1968a) облегчающий эффект стрихнина (1 мг/кг) наблюдался при введении его через час после ежедневных тренировок (зрительное различие белого и темного рукавов лабиринта).

В аналогичных опытах с введением веществ после тренировки выявлен облегчающий память эффект и других стимулянтов.

Малые дозы пикротоксина (0,75—1,25 мг/кг в/бр), вводимые через 30 сек после каждой ежедневной тренировки в сложном лабиринте с пищевым подкреплением, ускоряли обучение крыс (Breen, McGaugh, 1961; McGaugh, 1966), причем более сильный эффект наблюдался у трудпосбучающихся животных (Breen, McGaugh, 1961). Пикротоксин (1—2 мг/кг в/бр) облегчал также выработку условных оборонительных реакций (поворот колеса для избежания удара током) у мышей при введении его после 10 ежедневных сочетаний (Zerbolio, 1967). В опытах с выработкой условной оборонительной реакции в челночной камере облегчающий эффект наблюдался при применении еще меньших доз пикротоксина (0,3—0,6 мг/кг в/бр) (Bovet и др., 1966 а; Bovet и др., 1969).

Введение бемегрида (5—15 мг/кг в/бр) ежедневно в течение 4 дней после 50 сочетаний улучшало выработку условной реакции поворота колеса для предотвращения электрического раздражения (Luttges, 1968). Аналогичные результаты получены в опытах при введении коразола после пробы обучения у крыс и мышей с использованием различных методик (обучение в лабиринте, обучение с различением, условная реакция пассивного избегания). Выраженность облегчающего эффекта коразола, как и стрихнина, определялась не только дозой, но и временем, прошедшим после выработки условной реакции. Для получения того же эффекта через 10—15 мин после обучения необходимы большие дозы, чем непосредственно после обучения (Hunt, Bauer, 1969). Важно отметить, что предотвращение или значительное ослабление ретроградной амнезии, вызванной электросудорожным воздействием, возможно не только когда стрихнин (0,2 мг/кг в/бр) вводится сразу после выработки условной реакции пассивного избегания и до этого воздействия, но и при введении его через 1 и 3 ч после электрошока (McGaugh, 1968а, б). И лишь в том случае, когда электросудороги вызывались через 8 с после выработки, стрихнин не предотвращал ретроградную амнезию. МакГоу предполагает, что существует 2 фазы консолидации долговременной памяти: первая заканчивается в течение первой минуты после тренировки, вторая — более длительная, в ней закладываются структурные основы памяти. Стимулянты в небольших дозах облегчают хранение памяти и предотвращают ретроградную амнезию, вызванную электрошоком, активируя или реактивируя первую фазу консолидации.

В настоящее время неизвестно, какие структуры мозга вовлекаются стимулянтами при облегчении формирования следа памяти. Ответа не дают пока и данные, полученные в опытах

с введением стимулянтов в различные мозговые структуры сразу после обучения, тем более, что и эксперименты такого рода единичны. Так, аппликация коразола (0,01%) на мозговую кору крыс в течение 10 дней сразу после тренировок облегчала выработку побежек в лабиринте, уменьшая число ошибок, стрихнин (0,01%) не влиял на обучение (Doolittle, Thomson, 1966). Возможно, стрихнин облегчает обучение, действуя на подкорковые образования, тем более, что имеются данные об улучшении выработки дифференцировок при введении кристаллика стрихнина в мезенцефалическую РФ крыс (Alpern, 1968) и коразола (5—10 мкг) в гиппокамп крыс (Grossman, 1969б).

Стимулянты могут усиливать активность восходящей ретикулярной активирующей и лимбической системы, что, вероятно, приведет к ускорению и облегчению формирования следа памяти. Возможно, стимулянты в малых дозах усиливают деятельность персеверативных нейрональных процессов, в результате чего повышается эффективность подкрепления или каждой пробы обучения (McGaugh, Thomson, 1962; Hudspeth, 1964; McGaugh, 1966). В реверберации импульсов важно участие специальных аппаратов синаптического облегчения и торможения. Облегчение синаптической межнейронной передачи может быть достигнуто блокадой постсинаптического торможения стрихнином или пресинаптического — пикротоксином, либо увеличением постсинаптической возбуждающей активности коразолом (Eccles, 1964; Шаповалов, 1966). Интересно, что локальное введение стрихнина в гиппокамп блокирует его тормозные синапсы; пресинаптическое растормаживание является основным эффектом пикротоксина в гиппокампе (Baker и др., 1965).

Высказывается и другая точка зрения, что облегчающие эффекты центральных стимулянтов на обучение в определенной степени связаны с изменением синтеза РНК и белков в мозгу. Так, стрихнин при введении животным в дозах, облегчающих процесс обучения (1 мг/кг), повышает содержание РНК в мозгу с 4 до 5,1 мг/100 г (Carlini G., Carlini E., 1965; Lima и др., 1966). Возможность подобного механизма действия стимулирующих веществ на память, вероятно, следует рассматривать, исходя из роли РНК и белков в механизмах памяти (Hýden, Lange, 1965; Меерсон, Кругликов, 1966).

Судорожные дозы стимулянтов, как и электрошок, приводят к ретроградной амнезии. Имеются данные (Pearlman и др., 1961), что коразол в дозах, вызывающих судороги (20 мг/кг), разрушает ранее выработанную условную реакцию пассивного избегания у крыс (прекращение нажимов

на рычаг, подкреплявшихся водой, после электрического раздражения, нанесенного от рычага) даже через 8 ч после ее выработки. Заметная ретроградная амнезия наблюдалась и в том случае, если коразоловые судороги вызывались через 4 дня после выработки этой реакции, т. е. в тот период, когда электрошок уже не эффективен. Однако другие исследователи, используя ту же самую методику (Weissman, 1967) или применив другую (выработка условной реакции страха путем одного сочетания звукового сигнала с ударом тока от пола камеры, Palfai, Cornell, 1968), отмечают, что судороги, вызванные коразолом (45—58 мг/кг в/бр), вызывают ретроградную амнезию лишь при условии, если препарат вводился не более чем через 5 мин после выработки (Weissman, 1967) или даже немедленно после выработки (Palfai, Cornell, 1968). Амнезия, вызванная коразолом, была стабильна в течение семи дней наблюдения (Palfai, Cornell, 1968).

Механизм амнезического действия судорожных доз стимулянтов не ясен. Имеются данные, что противосудорожные вещества и наркоз предотвращают судороги, вызываемые электрическим током, но не предотвращают амнезию (Thomas, Stone, 1952; Ottoson, 1960; Weissman, 1965; McGaugh, Alpern, 1966). Значит, сами судороги не важны для возникновения ретроградной амнезии (McGaugh, Alpern, 1966). Однако в этих опытах обращалось внимание лишь на отсутствие поведенческих судорог.

В нашей лаборатории Г. В. Абуладзе и И. М. Винницким было проведено исследование на крысах-самцах линии Вистар по методике Бурешовой (Bureŝova и др., 1965), у которых наряду с поведенческими судорогами регистрировалась и электрическая активность мозга. Условную реакцию пассивного избегания вырабатывали у животных в одной пробе болевой электростимуляцией — пропусканием тока через электрифицированный пол затемненной камеры. Эфирный наркоз применяли через 10 сек после окончания обучения. Крыс наркотизировали в течение 35—55 сек (применяемый короткий эфирный наркоз не вызывал ретроградной амнезии). Судороги вызывали электрическим ударом (150 мА длительностью 0,2 сек) через ушные электроды-клипсы. Электроэнцефалограмма до и после электрошока регистрировалась с различных областей коры мозга у животных в свободном поведении при помощи хронически вживленных биполярных электродов. Пробы на сохранение памяти производились через 24 и 48 ч после выработки реакции.

В проведенных опытах не было установлено достоверных

различий в амнезическом эффекте у животных, получивших электрошок после выработки реакции без наркоза, и у животных, наркотизированных перед электрошоком. Поведенческие судороги у всех животных этой серии предотвращались эфирным наркозом, однако центральные судороги, регистрируемые электроэнцефалографически, сохранялись.

В дальнейшем было проведено изучение на фоне действия наркоза ретроградной амнезии, вызываемой коразолом.

Предварительно на 40 крысах была оттитрована доза коразола (70 мг/кг), которая вызывала появление сильных клонико-тонических судорог у 92,5% животных. У 33 животных (82,5%) судорожный приступ наступал в конце 1—2 мин после введения препарата. В 4 случаях (10%) приступы судорог наступали позже. Эфирный наркоз давался на максимуме действия конвульсанта.

При введении коразола через 10 сек после выработки реакции ретроградная амнезия была выявлена у 65% животных. Визуальный контроль наряду с регистрацией биоэлектрической активности мозга после введения коразола показал, что усиление поведенческих судорожных проявлений идет параллельно нарастанию судорожной активности в мозгу. В конце 1-й минуты появляется слабый тремор, быстро генерализующийся и усиливающийся. К тремору присоединяются толчки, подскоки, затем появляются сильные клонико-тонические судороги. На ЭЭГ регистрируются сначала одиночные, затем сгруппированные спайки, пик-волны, достигающие кульминации в момент максимума поведенческого судорожного припадка, наблюдается отчетливый судорожный разряд во всех областях коры длительностью 20—35 сек. Затем следует довольно короткий период депрессии, сменяющийся вновь одиночными и сгруппированными спайками, появляющимися параллельно с поведенческими судорожными проявлениями (подскоками, рывками, крупным общим тремором). ЭЭГ и поведение животных нормализуется к 20—25-й минуте.

У животных, у которых действие коразола изучалось на фоне эфирного наркоза, ретроградная амнезия выявлена в 50% случаев (рис. 9). Эфирный наркоз изменил картину судорожного приступа. У большинства животных отсутствовали поведенческие судороги типа grand mal. Наблюдались только общие толчки, подергивания, в то же время на ЭЭГ был зарегистрирован судорожный приступ (рис. 10). У части животных наблюдались отставленные на 7—15 мин генерализованные поведенческие судороги и ЭЭГ судорожные разряды. Наличие ретроградной амнезии у животных было отме-

чено и в тех случаях, когда на ЭЭГ регистрировалась длительная спайковая активность. Интересно, что спайковая активность прослеживалась у животных этой группы более длительное время, чем в контроле (до 35—60 мин). Некоторое снижение эффективности коразола эфирным наркозом, вероятно, объясняется тем, что иногда эфирный наркоз ослаблял электроэнцефалографическое проявление судорог. Когда на ЭЭГ даже в течение часа регистрировались лишь одиночные или сгруппированные спайки длительностью 2—3 сек, ретроградная амнезия у животных не была обнаружена.

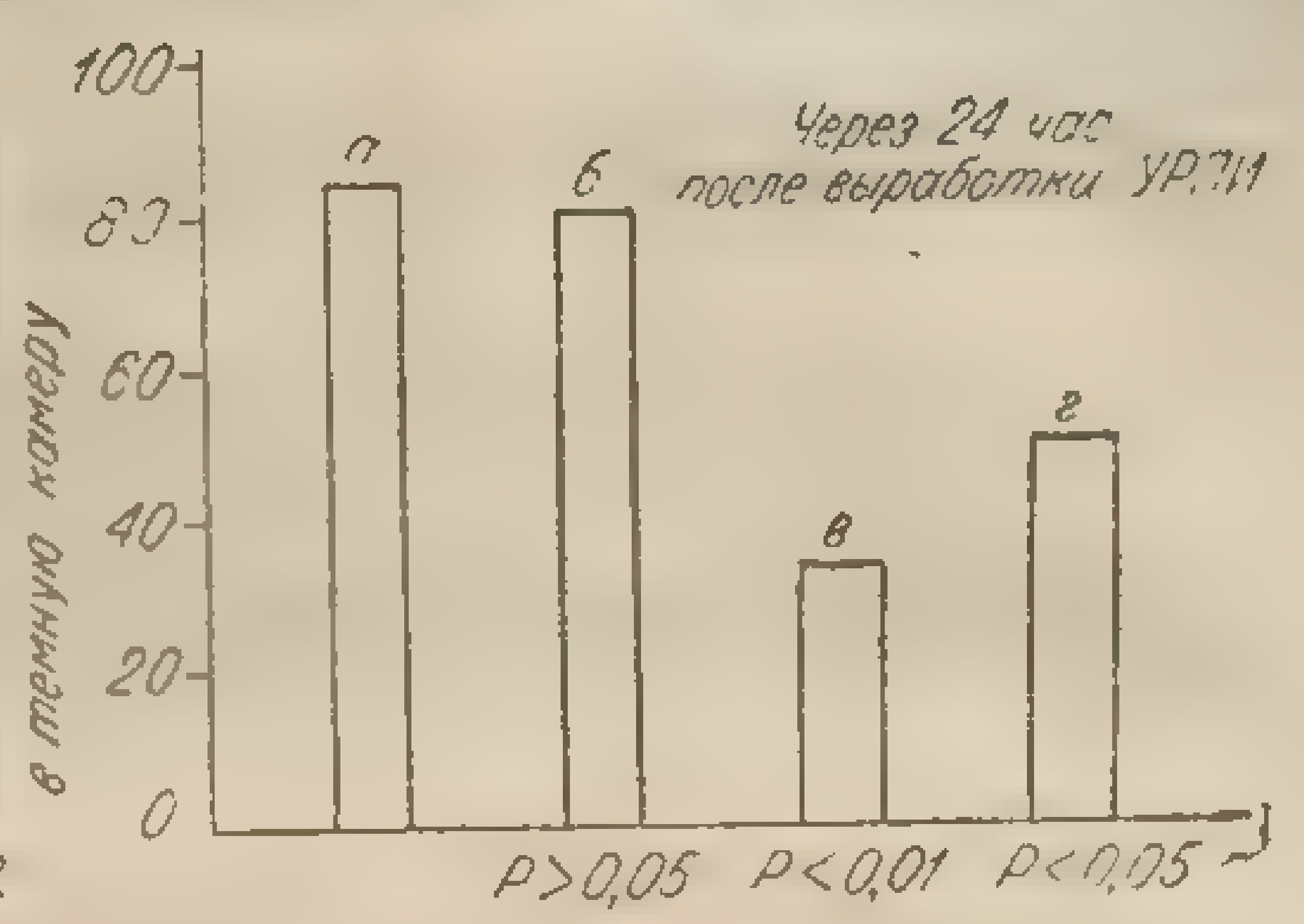


Рис. 9. **Эффект коразола и эфирного наркоза на выработку условной реакции пассивного избегания у крыс.**

а — контроль; *б* — эфирный наркоз через 30 с после выработки реакции; *в* — коразол через 10 с после выработки реакции; *г* — коразол через 10 с, эфирный наркоз через 30 с после выработки реакции.

Таким образом, для возникновения ретроградной амнезии необходимо наличие судорожного приступа в виде длительной непрерывной серии гиперсинхронных разрядов. Возможно, что гиперсинхронная нейрональная активность разрушает гипотетические реверберационные круги, обеспечивающие кратковременное хранение информации, хотя в последние годы появились данные, что наблюдаемая амнезия является следствием нарушения воспроизведения, а не консолидации следа памяти (Кругликов, 1970). Конечным действующим фактором могут являться и сдвиги в метаболических и нейрохимических процессах в мозгу, вызванные судорожной активностью. Так, Г. Адамс и другие (Adams и др., 1969) установили, что после судорог, вызываемых электрошоком, в мозгу обнаруживается увеличение уровня ацетилхолинэстеразы и как следствие этого повышение уровня свободного ацетилхолина. С другой стороны, возможно, этот эффект обусловлен изменением уровня серотонина. В последние годы появились данные о важной роли серотонина в процессах иммуннологической (Devoino и др., 1968) и «психической» (Essman, 1968) памяти. Интересно предположение Эссмана (Essman, 1968) о роли серотонина в механизмах ретроградной амнезии. Как было показано исследованиями Гаратини и других (Garattini и др., 1960) и Эссмана (Essman, 1968), после генерализованных судорог, вызванных электрическим током или коразолом, наблюдается значительное увеличение уровня

а

200 мкв

2 с

б

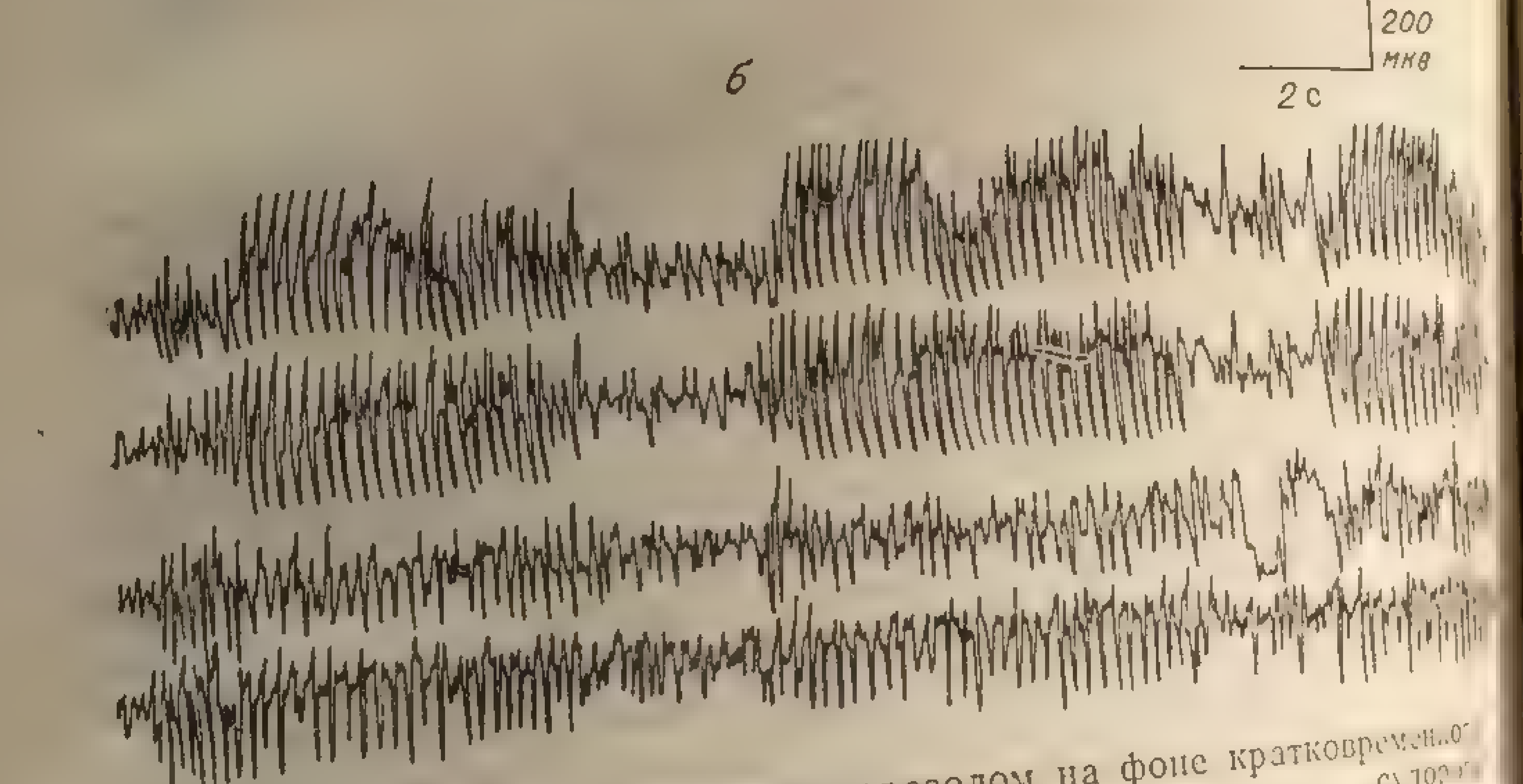


Рис. 10. ЭЭГ изменения, вызванные коразолом на фоне кратковремен...

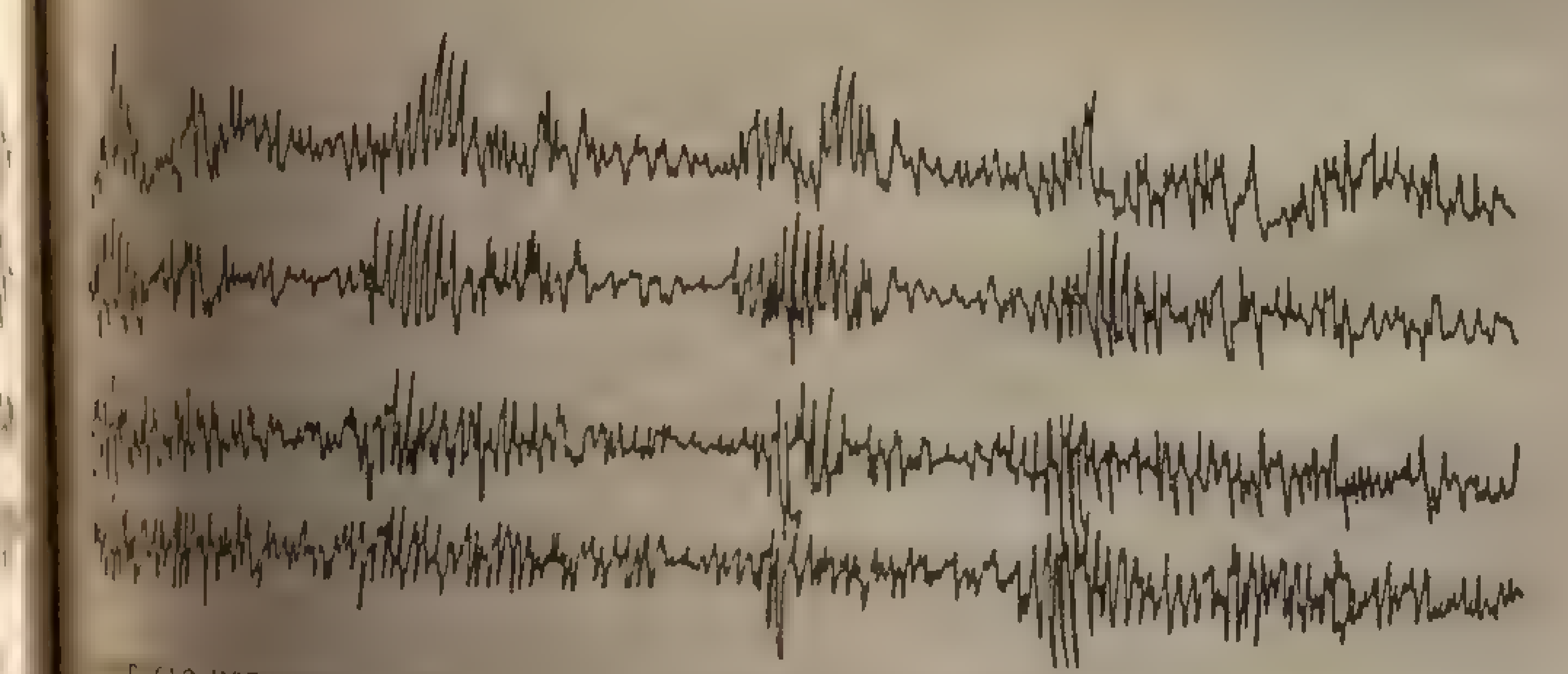
а — через 1 мин 40 сек после введения 70 мг/кг в/б ...

серотонина в мозгу. Параллельно с этим наблюдалась и ретро- градная амнезия. Дальнейшее изучение этого вопроса пока- жет, действительно ли ретроградная амнезия, вызывае... гиперсинхронными разрядами, обусловлена повышением ... ротонина в мозгу и в каких именно областях.

Особое значение, вероятно, имеет судорожная активн... в гиппокампе, так как уже изолированные гиппокампал... судороги, так же как и гиппокампальная распространяю... ся депрессия (Avis, Carlton, 1968), могут вызвать ретрог... ную амнезию. Интересно, что стрихнин, который не обла... амнезическим эффектом (Weissman, 1967), вероятно, не ... зывает и прямого судорожного эффекта на гиппокамп (Л... зишвили, 1968). Наблюдаемые судороги в гиппокампе ...

в

г



... наркоза — через 50 сек после его прекращения (поведенческие ...ствуют).

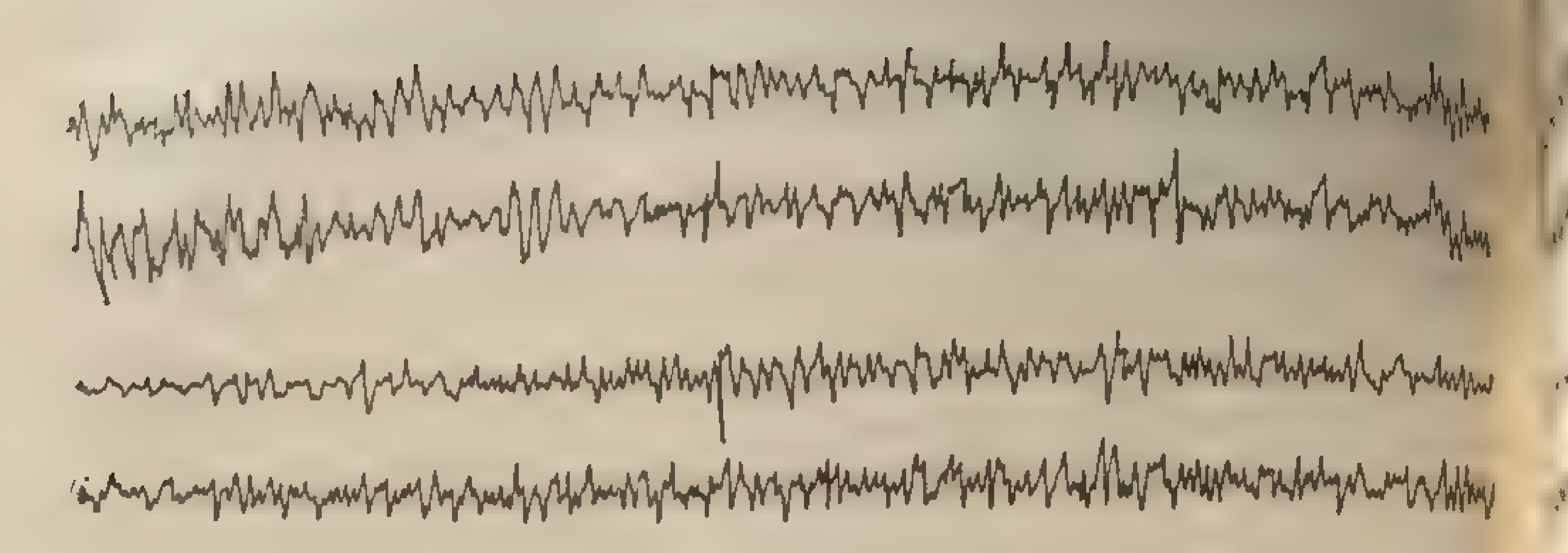
... 30 сек; *в* — 14 мин 30 сек; *г* — 17 мин 30 сек.

10—15 мин после локального введения стрихнина (Green, ..., 1956; Baker и др., 1965), вероятно, являются следст- ... его влияния на подкорковые структуры и главным об- ... на ретикулярную формацию.

Следовательно, можно думать об особой роли гиппокам- ... других структур лимбической системы (в частности, ...далевидного комплекса) в механизмах формирования ...

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИНТЕЗ РНК И БЕЛКОВ

На основании данных о повышении синтеза ядерных кис- ... и белков была выдвинута гипотеза о роли рибонуклеино- ... кислоты (РНК) и белка как субстрата памяти (Hydén,



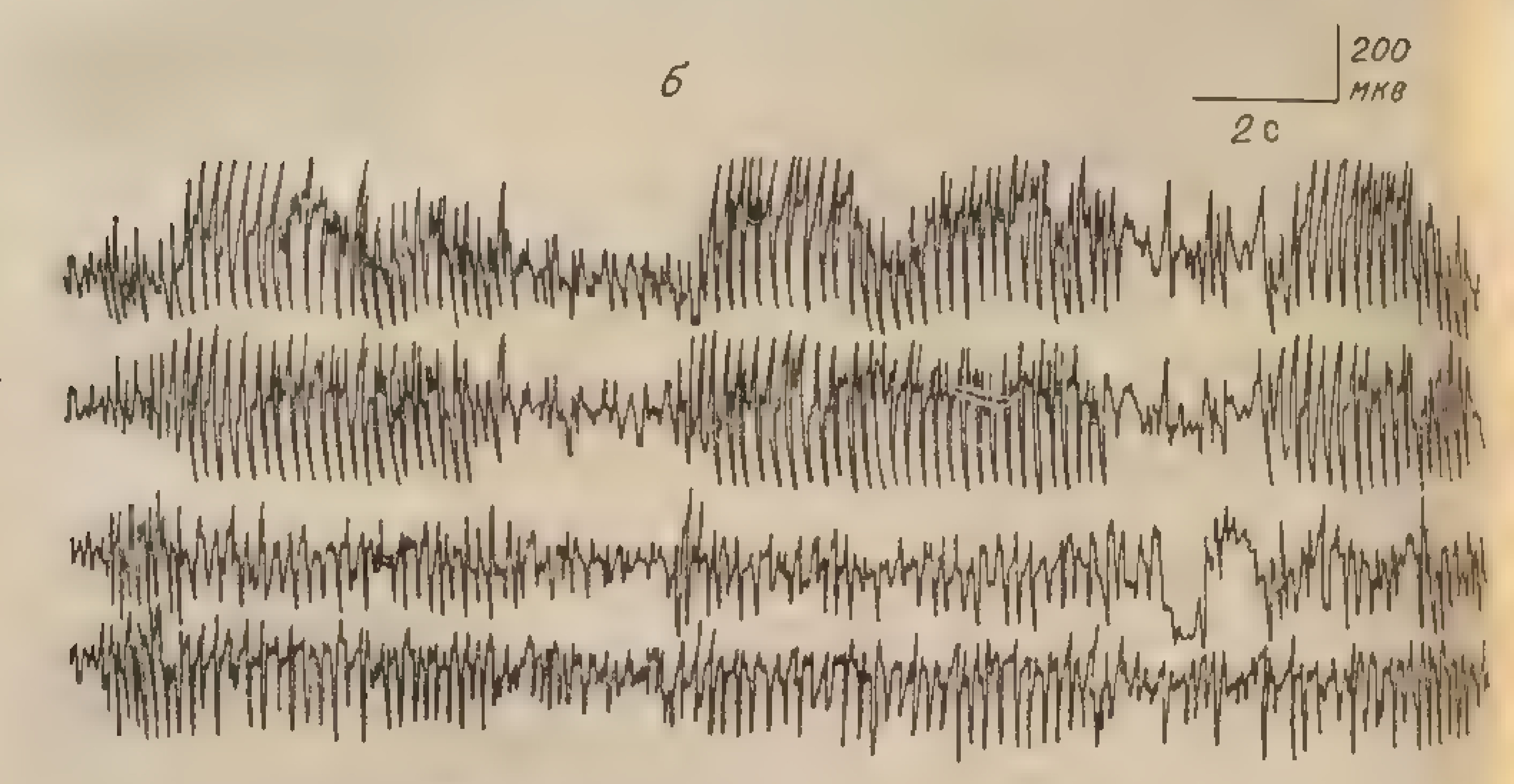
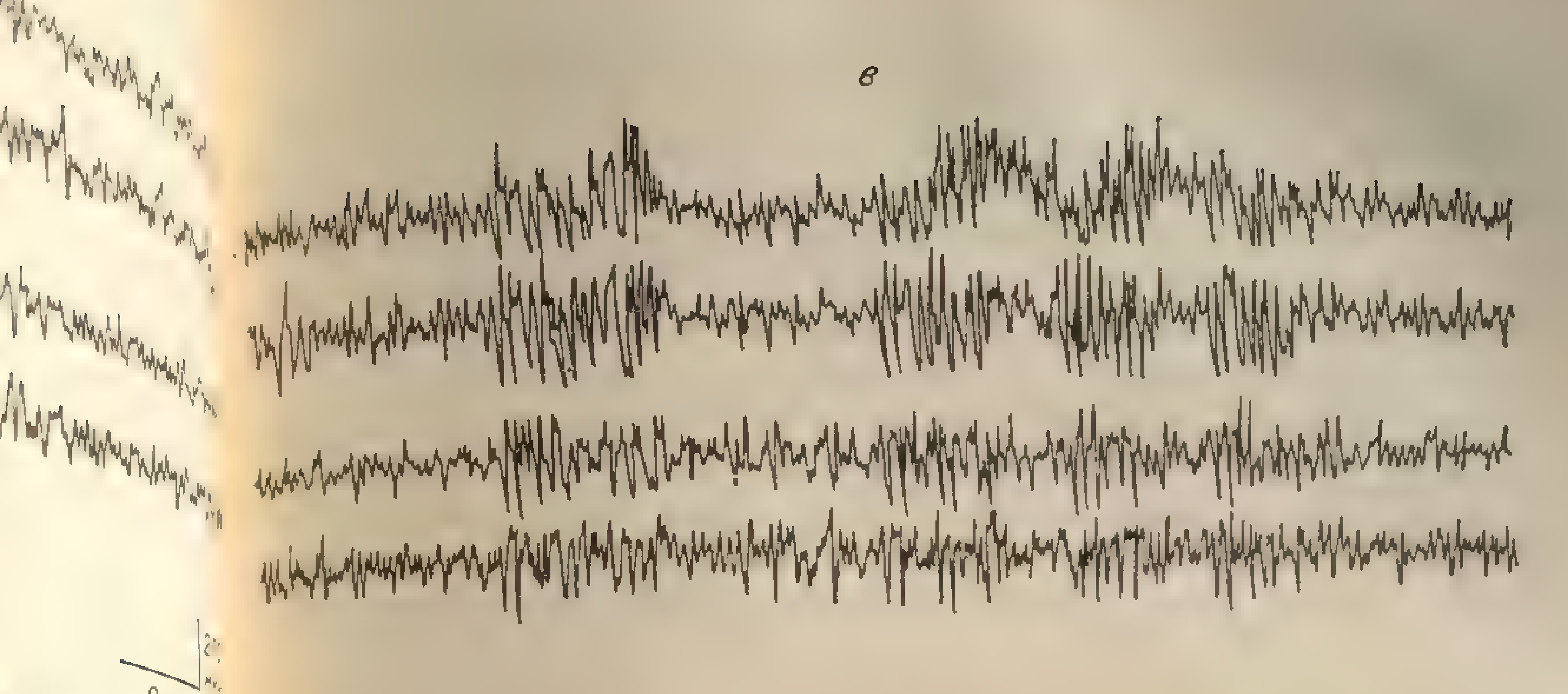


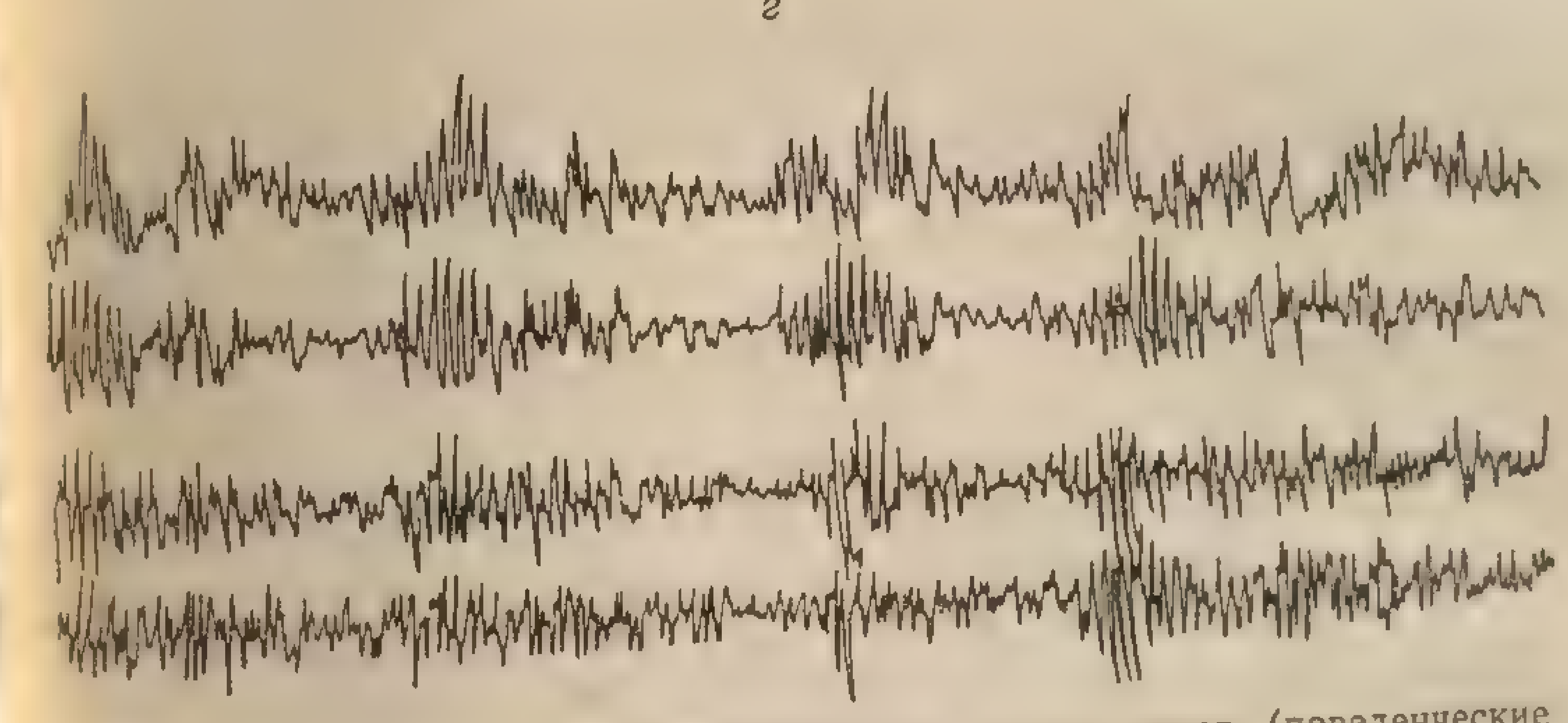
Рис. 10. ЭЭГ изменения, вызванные коразолом на фоне кратковременного судороги

а — через 1 мин 40 сек после введения 70 мг/кг в/б коразола;

серотонина в мозгу. Параллельно с этим наблюдалась и ретроградная амнезия. Дальнейшее изучение этого вопроса покажет, действительно ли ретроградная амнезия, вызываемая гиперсинхронными разрядами, обусловлена повышением серотонина в мозгу и в каких именно областях.

Особое значение, вероятно, имеет судорожная активность в гиппокампе, так как уже изолированные гиппокампальные судороги, так же как и гиппокампальная распространяющаяся депрессия (Avis, Carlton, 1968), могут вызвать ретроградную амнезию. Интересно, что стрихнин, который не обладает амнезическим эффектом (Weissman, 1967), вероятно, не оказывает и прямого судорожного эффекта на гиппокамп (Дзидзишвили, 1968). Наблюдаемые судороги в гиппокампе через





эфирного наркоза — через 50 сек после его прекращения (поведенческие отсутствуют).
б — 3 мин 30 сек; *в* — 14 мин 30 сек; *г* — 17 мин 30 сек.

10—15 мин после локального введения стрихнина (Green, Adey, 1956; Baker и др., 1965), вероятно, являются следствием его влияния на подкорковые структуры и главным образом на ретикулярную формацию.

Следовательно, можно думать об особой роли гиппокампа и других структур лимбической системы (в частности, миндалевидного комплекса) в механизмах формирования памяти.

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИНТЕЗ РНК И БЕЛКОВ

На основании данных о повышении синтеза ядерных кислот и белков была выдвинута гипотеза о роли рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белка как субстрата памяти (Hydén,

1960, 1967). Однако и до сих пор нет доказательств, что синтез РНК и белков специфически вовлечены в процесс хранения памяти. Можно думать, что нарушение непрерывного и быстрого синтеза РНК ведет к нарушению пополнения белковых запасов в нейроне, что и определяет изменение процессов памяти. Для выявления участия РНК и белков были использованы как РНК и рибонуклеаза (РНК-аза), так и вещества, активирующие и блокирующие синтез РНК и белков. Подробно этот вопрос рассмотрен в прекрасных обзорах и монографиях Агранова (Agranoff, 1965), Мура и Малера (Moor, Mahler, 1965), Гейто (Gaito, 1966), Ф. З. Меерсона, Р. И. Кругликова (1966), Ф. З. Меерсона (1967), В. В. Дергачева (1969), Глассмана (Glassman, 1969), Р. И. Кругликова и др. (1970) и других.

Влияние РНК

Имеются сообщения, что дрожжевая РНК улучшает память у больных с ее нарушениями, особенно при мозговом артериосклерозе и в старческом возрасте (Cameron, 1958; Cameron, Solyom, 1961; Cameron и др., 1963; Sved, 1966). При исследовании эффекта РНК на обучение у животных получены весьма противоречивые данные. Хроническое введение РНК (160 мг/кг в/бр), начатое за месяц и продолжавшееся в течение всего периода обучения, облегчало выработку условной оборонительной реакции (прыжок на шест) у крыс и улучшало ее сохранение (Cook и др., 1963; Corson, Enesco, 1966; Wagner и др., 1966; Cook, Davidson, 1968), а также улучшало обучение в лабиринте (Goren, 1965; Ison, Taplin, 1966). Что касается выработки пищевых условных реакций при вариабильных интервалах подкрепления, то, по данным одних авторов (Brown, 1966а; Solyom и др., 1966), хроническое введение РНК увеличивает скорость нажатия на рычаг. В других исследованиях (Siegel, 1968) получен отрицательный результат, увеличение скорости нажатия на рычаг наблюдалось лишь при фиксированных интервалах подкрепления. Во многих исследованиях хроническое введение РНК не влияло на выработку ни оборонительных (Barondes, 1965; Boissier и др., 1965; 1966), ни пищевых (Brown, 1966б; Cohen, Barondes, 1966а; Wagner и др., 1966; Cook, Davidson, 1968) реакций. РНК оказывает неодинаковый эффект и на разные типы условных эмоциональных реакций (Solyom и др., 1967, 1968).

Механизм облегчающего эффекта РНК на выработку условных рефлексов не ясен. Выявлено, что меченая дрожже-

вая РНК, введенная внутрибрюшинно мышам и крысам, не проходит ГЭБ и быстро распадается на рибозу и азотистые основания (Luttges и др., 1966). При введении животным больших количеств РНК ее обнаруживают в белках и аминокислотах, при этом стимулируется включение меченого лизина в белок мозга (Sved, 1966). Поэтому некоторые считают, что РНК оказывает стимулирующее действие, сходное с действием веществ, возбуждающих ЦНС (Brown, 1966б; Siegel, 1967), неспецифическое по отношению к механизмам памяти (Barondes, 1965; Corson, Enesco, 1966; Wagner и др., 1966). Однако при сравнении действия РНК (160 мг/кг) и кофеина (20 мг/кг), вводившихся ежедневно в течение месяца до выработки и во время выработки пищевой условной реакции и условной эмоциональной реакции, показаны различные эффекты препаратов на выработку этих реакций (Solyom и др., 1968). Высказывается предположение, что если РНК и оказывает эффект на обучение, то его следует приписать скорее нуклеотидам и ксантиновым основаниям, появляющимся в крови в результате распада молекул экзогенной РНК и, возможно, достигающих мозга (Enesco, 1967; Cook, Davidson, 1968).

Влияние ферментов, разрушающих РНК

Предпринималась попытка показать, что введение рибонуклеазы, фермента, ускоряющего реакции распада РНК, затрудняет обучение у животных. На плоских червях — планариях — МакКоннел и другие (McConnell и др., 1959) обнаружили, что после поперечного рассечения «обученных» червей (сочетание света с ударом электрического тока вызывает у животных реакцию, имеющую черты условного рефлекса) и последующей регенерации головного и хвостового отдела приобретенные реакции сохраняются. Если регенерация происходит в воде, содержащей РНК-азу, то черви, регенерировавшие из головного отдела, сохраняют ранее приобретенную реакцию, а у регенерировавших из хвостового отдела эта реакция исчезает (Corning, John, 1961; John, 1964), а, по данным А. Н. Черкашина и И. М. Шейман (1966а), ранее выработанная условная реакция исчезает при этих условиях и у животных, регенерировавших из головного отдела. Но после отмывания РНК-азы условные рефлексы восстанавливаются.

РНК-аза препятствует образованию условных рефлексов как при постоянном содержании планарий в растворе РНК-азы в течение обычного срока выработки условных рефлексов (10 дней), так и при помещении их в раствор РНК-азы ежедневно за 30 мин до начала опыта (Черкашин, Шейман, 1966б).

Следовательно, РНК-аза не разрушает уже сформированные следы памяти, но препятствует их образованию и проявлению.

Резкое ухудшение обучения после введения РНК-азы (4—400 мкг в/бр или 4 мкг на кору) было отмечено и у высокоорганизованных животных (Крылов и др., 1965, 1966; Тонгур, Крылов, 1966): исчезает ранее выработанная условная оборонительная реакция и с трудом вырабатывается эта реакция вновь. Эффект субдурального введения РНК-азы значительнее: ранее выработанные условные реакции, по мнению авторов, исчезают навсегда.

В исследованиях Л. Г. Воронина и других (1966, 1968), проведенных на кроликах и крысах, введение РНК-азы в дорсальную область гиппокампа тормозит пищедобывательные условные рефлексы на 80%. Степень торможения коррелирует с дозой РНК-азы (80—100 мкг кроликам и 50—400 мкг крысам), но имеет временный характер. Восстановление (а не повторная выработка) условнорефлекторной реакции происходит через несколько часов или дней, в зависимости от дозы введенного препарата, что исключает возможность непосредственного кодирования памяти на молекулах РНК, по крайней мере, в опытах подобного рода.

Некоторые исследователи, изучая влияние растворов РНК-азы, вводимых в боковые желудочки крыс после выработки пищевых и оборонительных условных рефлексов, не обнаружили ее влияния на выработанные формы поведения (Stevens, Tapp, 1966; Данилова и др., 1968). Выработка и сохранение пищевых условных рефлексов у крыс, получавших за 30 ч до опыта внутрикортикальные инъекции РНК-азы, также не отличаются от контрольных, получавших физиологический раствор (Jaffard, Cardo, 1968).

«Транспорт» памяти

Сообщение МакКоннела и других (McConnell и др., 1961) о передаче следа памяти от «обученных» планарий «необученным» путем скармливания и предположение, что эффект обусловлен хранением памяти в молекулах РНК, послужило толчком к изучению механизмов «транспорта» памяти. Появились многочисленные работы, где был подтвержден этот феномен на планариях (Zelman и др., 1963; John, 1964; Jacobson, 1966; McConnell, 1966; Thorpe, Davenport, 1966), золотых рыбках (Zippel, Domagk, 1969) и крысах (Reiniš, 1965; Wolthuis, 1969). Крысы после внутрибрюшинной инъекции гомогената из мозга «обученных» животных проявляют больше правильных условных реакций и лучше ориентируются в экспери-

ментальной ситуации. Подобный эффект не наблюдался, если крысам инъецировался гомогенат из мозга «необученных» животных (Reinis, 1965).

Так как РНК, введенная внутрибрюшинно, не проходит в мозг позвоночных животных в обнаруживаемых количествах (Eist, Seal, 1966; Luttges и др., 1966; Sved, 1966), высказывается мнение (Reinis, 1965), что эффект обусловлен небольшим числом нуклеотидов достаточного размера, чтобы не быть полностью разрушенными РНК-азой. Предполагается, что, проникая через кровь или спинномозговую жидкость в мозг, они быстро входят в нейроны или глиальные клетки, по аналогии с функциональной РНК, проникающей через интактные клетки (Niu, 1963; Niu и др., 1962). Аналогичные данные были получены в опытах при внутрижелудочковом введении экстракта, богатого РНК, из мозга предварительно тренированных крыс. Крысы-реципиенты делали меньше ошибок как в самом начале обучения, так и в течение нескольких дней по сравнению с крысами, которым инъецировали мозговой экстракт от ранее «необученных» животных (Fjerdingstad и др., 1965). Введение экстракта из мозга предварительно «обученного» животного облегчало у реципиентов выбор именно того рукава лабиринта, который обучались выбирать крысы-доноры (Nissen и др., 1965). Это свидетельствует в пользу предположения, что вместе с мозговым экстрактом передается информация (Fjerdingstad, 1969). Однако эти же исследователи наблюдали облегчение обучения и в том случае, когда рефлексы у крыс-доноров и крыс-реципиентов вырабатывались на разные условные сигналы.

Очень сходные наблюдения отмечены при использовании растворенной фенолом и осажденной этанолом РНК из мозга предварительно тренированных животных. Внутрибрюшинное введение такой РНК значительно повышает скорость реагирования на условный сигнал у крыс (Babich и др., 1965а) и у хомяков (Babich и др., 1965б), у которых вырабатывались двигательные пищевые условные реакции. Эффект был специфическим, так как обучение облегчалось лишь на те условные сигналы, на которые вырабатывали условный рефлекс у крысы-донора (Jacobson и др., 1965, 1966). Авторы считают, что эти результаты обусловлены передачей памяти, а не повышением активности сенсорной и двигательной системы.

Облегчающий эффект гомогената, приготовленного из участка коры «обученного» животного (второе полушарие во время обучения находилось под влиянием распространяющейся депрессии), отмечен при внутрибрюшинном введении

тому же самому животному перед повторной выработкой у него условной оборонительной реакции (Albert, 1966; Booth, 1967).

Однако многие исследователи не смогли подтвердить наличие «транспорта» памяти (Gross, Carey, 1965; Вугnе и др., 1966; Gordon и др., 1966; Luttges и др., 1966; Воронин и др., 1967; Божко, 1968), небольшие изменения в обучении почти не отличаются от изменений спонтанной двигательной активности животных (Rosenblatt и др., 1966а; Chapouthier, Ungerer, 1968). Кроме того, недостаточно объективно оценивается поведение животных (Barker, 1966; Wortington, MacMillan, 1966; Booth, 1967). МакГоу (McGaugh, 1967) считает, что в настоящее время можно говорить не о «транспорте» памяти, а лишь о некоторой модификации поведения реципиентов, получивших экстракты из мозга тренированных животных. Наблюдающиеся в этих случаях эффекты неспецифичны и объясняются изменениями возбудимости и двигательной активности реципиентов. Все имеющиеся в настоящее время данные не могут служить доказательством хранения памяти в макромолекулах, в том числе и в молекулах РНК (Pietsch, Schneider, 1969).

С другой стороны, далеко не все авторы считают, что эффект опосредован молекулами РНК (John, 1964; Booth, 1967). Обычно используемые гомогенаты кроме молекул РНК содержат молекулы ДНК, белков, пептидов, углеводов и жиров. Так, приводятся данные (Rosenblatt и др., 1966), что обучение условной реакции избегания передается путем инъекции пептидов, выделенных из мозга предварительно тренированных крыс. Следовательно, эффект «транспорта» памяти связывают не с молекулами РНК, а с активными веществами (белками или пептидами), присутствующими в экстрактах, приготовленных из мозга «обученных» животных. Эти вещества играют роль депрессоров, активирующих синтез РНК в мозгу «необученных» животных (Меерсон, 1967; Reiniš, Mobbs, 1967; Ungar и др., 1968; Ungar, 1968, 1969). Оказалось, что, если синтез новых РНК блокировать актиномицином Д, исчезает эффект экстракта из мозга «обученного» животного, введенного «необученному» (Reiniš, 1968). В то же время предсудорожные дозы метионинсульфоксимина подавляли пищевой условный рефлекс, но не нарушали механизма «переноса» памяти, что связано, по-видимому, с отсутствием влияния метионинсульфоксимина на вещество, влияющее на ВНД мышей-реципиентов.

Активирование синтеза РНК и белков

Вещества, активирующие синтез ядерных кислот, ускоряют выработку условных реакций, влияя, по-видимому, на процессы консолидации. В этом отношении наиболее изучен трицианоаминопропен (1,1,3-трициано-2-амино-1-пропен), который, с одной стороны, увеличивает количество нейрональных РНК и белков (Hydén, Hartelius, 1948; Egyhazi, Hydén, 1961), с другой — облегчает выработку условных реакций у крыс (Chamberlain и др., 1963; Daniels, 1967; Schmidt, Davenport, 1967). Однако имеются данные, что трицианоаминопропен не влияет на обучение в лабиринте (McNutt, 1967; Brush и др., 1966) и на выработку условной реакции активного избегания (Brush и др., 1966; Otis, Pryor, 1968). Возможно, эти противоречия объясняются использованием различных пород животных. Так, отмечено четкое улучшение обучения у труднообучающихся пород крыс и отсутствие эффекта у легкообучающихся (Daniels, 1967). У мышей трицианоаминопропен в дозе 15—20 мг/кг в/бр, вводимый в течение 3 дней до начала выработки условной реакции избегания в одной пробе, блокирует амнезический эффект электрошока, примененного после обучения (Essman, 1966; Weissman, 1967). Следует отметить, что электрошок вызывает уменьшение содержания РНК в нервных клетках на 20—25% (Michailovich и др., 1958). Анализ мозговой ткани после электрошока показал большее количество РНК у животных, предварительно в течение 3 дней получавших трицианоаминопропен, чем у контрольных (Essman, 1966). Эссман предполагает, что ускорение синтеза РНК трицианоаминопропеном облегчает образование следов памяти.

Аналогичные явления наблюдаются при введении кофакторов синтеза и предшественников нуклеиновых кислот.

Ежедневное введение в желудок крысам 0,5 мг фолиевой кислоты, 2,5 мг оротовой кислоты и 0,25 мкг витамина B_{12} (в/м) в течение 7 суток до выработки условной реакции избегания в Т-образном лабиринте не влияет на выработку этой реакции, но значительно уменьшает или даже полностью устраняет эффект электрошока или электромагнитного поля сверхвысокой частоты, примененных сразу после обучения (Дергачев и др., 1967). В других опытах (Matthies, 1969; Matthies, Kirschner, 1967) ежедневное введение оротовой кислоты (100 мг/кг в/бр) крысам ускоряет выработку условной реакции избегания и удлиняет время угашения условной реакции на 100—200%. Эффект оротовой кислоты обусловлен ее превращением в уридин-5-фосфат, так как блокирование этой реакции 4-азоурацилом

предотвращает и поведенческий эффект оротовой кислоты. Авторы считают, что увеличение уридин-5-фосфата после введения оротовой кислоты облегчает консолидацию и поддерживает хранение информации в ЦНС.

Введение пемолина магния, вызывающего усиление активности РНК-полимеразы в мозгу, также облегчает процесс формирования условных рефлексов (Plotnikoff, 1966а, б; Grosser и др., 1967; Doty, Howard, 1968; Stein и др., 1968). Пемолин магния (5—20 мг/кг per os) значительно ускоряет выработку условной реакции пассивного избегания (животные избегают сходить с маленькой изолированной платформы на электрифицированный пол камеры после получения болевого раздражения). Наибольший эффект наблюдается при введении 20 мг/кг. Тест, данный через 24 ч, выявил, что сохранение выработанной реакции у животных, получавших перед выработкой или непосредственно после нее пемолин магния, было намного лучше, чем у контрольных (Plotnikoff, 1966а, б, 1967). Пемолин магния оказывает антагонистическое действие у кроликов и крыс как на ретроградный (Plotnikoff, 1968), так и на антероградный (Plotnikoff, 1969а) амнезический эффект электрошока. Улучшение обучения и памяти при применении препарата cylert (пемолин и гидроокись магния в равных пропорциях) отмечено также у людей в процессе электрошоковой терапии (Small и др., 1968). Предполагается, что пемолин магния оказывает облегчающий эффект не только на кратковременную, но и долговременную память. Так, введение пемолина магния крысам (5—20 мг/кг) через сутки после выработки условной реакции избегания и за 30 мин до тестирования способствует восстановлению выработанной реакции, нарушенной электрошоком, который применялся сразу же после тестирования. Причем чем выше доза предварительно введенного препарата, тем эффективнее предотвращалось нарушение условной реакции избегания.

Плотников (Plotnikoff, 1966а) считает, что пемолин магния влияет на процессы сохранения следа памяти. Облегчающим влиянием пемолина магния на память объясняется и восстановление амплитуды регистрируемого во время выработки оборонительного условного рефлекса вызванного потенциала, который был блокирован электрошоком (Plotnikoff, 1969б). В исследованиях, проведенных на людях, отмечено, что эффект препарата зависит от дозы: малые дозы оказывают облегчающий эффект (Talland, 1966) или не влияют на обучение (Smith, 1967), большие — (до 37 мг/кг) нарушают обучение и ухудшают память (Smith, 1967; Burns и др., 1967). Отмечается облегчающий память эффект пемолина магния и при дли-

тельном (в течение месяца) применении (Cameron, 1967).

Однако пемолин магния, облегчая выработку условных реакций (Cyert и др., 1967; Kulkarni, 1967; Powell и др., 1967; Soumereu-Mourat, Cardo, 1968; Thompson, Knudson, 1968), не влияет на их сохранение (Cesari, Bertacchini, 1966; Frey, Polidora, 1967; Filby и др., 1967). Через 2 ч после введения 20 мг/кг пемолина магния в желудок крысам условная реакция вырабатывается приблизительно в 2 раза быстрее, чем у контрольных животных, но сохраняется выработанная реакция, как и в контроле.

Облегчение выработки условных реакций после введения пемолина магния, по мнению ряда исследователей, не связано с влиянием препарата на процессы хранения, а обусловлено его стимулирующим влиянием на ЦНС, сходным с эффектом амфетамина (Duremar, 1962; Talland, 1966; Talland, McGuire, 1967; Frey, Polidora, 1967; Segal и др., 1967; Powell и др., 1967). Так, пемолин магния улучшает выполнение реакций, связанных с утомлением (Gelfand и др., 1968; Orzack, Taylor, 1968), но ухудшает точность дифференцировок в пищевых условных реакциях, не сопровождающихся утомлением. Эффект пемолина (5—10 мг/кг) сходен с эффектом амфетамина (0,4 мг/кг) и отличается от эффекта стрихнина (0,1 мг/кг), который повышает точность дифференцировок.

Облегчающий эффект пемолина магния на обучение пытаются объяснить также повышением двигательной активности животных (Beach, Kimble, 1967; Boitano J. J., Boitano J. C., 1967; Collins, D'Amato, 1968). Облегчение обучения наблюдалось лишь в тех исследованиях, где использовались активно-оборонительные (Frey, Polidora, 1967), а не пассивно-оборонительные реакции (Garowitz и др., 1967). Противоречивость данных в оценке влияния пемолина магния на память требует дальнейшего изучения его эффектов, есть даже работы, в которых эффект не обнаруживается (Goldberg, Ciofalo, 1967; Filby, Frank, 1968). Возможно, пемолин магния был бы более эффективен в старческом возрасте, так как имеются данные Гордона и других (Gordon и др., 1968) об улучшении памяти и обучения у старых животных (крыс) после введения дифенилгидантоина, а пемолин — это фактически 5-phenylpseudohydantoin. Эффект этого вещества они связывают с повышением синтеза РНК в мозгу.

Блокирование синтеза нуклеиновых кислот

Для выявления роли синтеза РНК в обучении и памяти широко использовались вещества, блокирующие синтез нуклеиновых кислот. Показано (Dingman, Sporn, 1961), что внут-

рижелудочковое введение 8-азагуанина (130 мкг) крысам за 30 мин до обучения в водном лабиринте нарушает выработку, но не влияет на прочно выработанную условную оборонительную реакцию. 8-азагуанин ухудшает также выработку временного различения (Warburton, Russell, 1968). Препарат, представляющий собой аналог гуанина, включается в РНК вместо гуанина, в результате чего образуется нефункционирующая РНК, неспособная синтезировать белок (Creaser, 1956). Однако вывод о влиянии препарата на собственные механизмы памяти пока делать, вероятно, преждевременно. Наряду с замедлением выработки двигательных реакций 8-азагуанин (25 мг/кг в/бр), введенный за 30 мин до обучения, подавляет и двигательную активность животных (Jewett и др., 1965). Кроме того, внутрибрюшинное введение препарата (50—200 мг/кг) за 4 ч до начала обучения не влияет на выработку условной оборонительной и пищевой реакции (Chamberlain и др., 1963).

Много исследований посвящено изучению ингибитора синтеза РНК актиномицина Д.

В большинстве работ обеспечивалось кратковременное угнетение синтеза РНК однократным введением актиномицина Д. Видимо, с этим связаны отрицательные результаты, полученные многими авторами.

Так, внутримозговое введение 60 мкг актиномицина Д за 4 ч до выработки условной оборонительной реакции у мышей не влияет на выработку этой реакции, хотя синтез РНК был подавлен на 83% (Barondes, Jarvik, 1964). Подобные результаты получены и в других исследованиях (Cohen, Barondes, 1966б; Holmes, McNutt, 1966; Landauer, Eldridge, 1966; Goldsmith, 1967; Brink и др., 1966).

Однако имеются данные (Appel, 1964, 1965), что актиномицин Д (1—40 мкг), не оказывая никакого эффекта на обучение и сохранение выученного навыка в лабиринте, замедляет выработку условной оборонительной реакции, при этом актиномицин Д подавляет синтез РНК на 80—90% в подкорковых областях мозга. При внутримозговом введении актиномицина С выработка условной оборонительной реакции замедляется или даже полностью угнетается (Крылов и др., 1966).

Следует отметить, однако, что в мозговых клетках и в клетках других органов существует запас РНК, который обеспечивает функционирование клеток в течение некоторого времени после того, как синтез РНК заблокирован. В таких клетках синтез белка продолжается до тех пор, пока не исчерпаются эти запасы. Поэтому более эффективно длительное введение актиномицина Д (Меерсон, 1967).

Блокирование синтеза белков

Анализ результатов исследований по изучению роли ДНК — зависимого синтеза РНК в процессах памяти — показывает, что если он и имеет значение, то, вероятно, как этап протеинового синтеза. Влияние ингибиторов синтеза белка на память явилось предметом специальных исследований. Наиболее детально изучен пуромицин, вызывающий глубокое торможение протеинового синтеза in vitro (Yarmolinsky, de la Haba, 1959) и in vivo (Gorski и др., 1961). Внутричерепное введение пуромицина (170 мкг) золотым рыбкам после выработки у них условной реакции избегания не нарушает исполнение условного рефлекса в течение 1—6 часов. Через 24—48 ч уменьшается процент правильных ответов, а тест, данный через 72 ч, показал, что долговременная память не образовалась. Такие же результаты получены при введении препарата перед обучением (Agranoff, 1965; Davis, Agranoff, 1966). Следует отметить, что торможение протеинового синтеза на 80—90% после инъекции пуромицина длится в течение 2—8 ч (Brink и др., 1966). Наблюдаемые у рыбок нарушения памяти очень напоминают таковые у людей при синдроме Корсакова. Сходные результаты получены при введении пуромицина в височную долю мышам за 5 ч до начала обучения, которое состояло в правильном выборе безопасного рукава в лабиринте; при неправильном выборе животное получало болевое раздражение. Не было различий в исполнении у инъецированных пуромицином животных и контрольных через 15 мин после окончания обучения. Но после 15-минутного интервала наблюдается прогрессивное падение числа правильных выборов, которое через 3 ч падает до 7% (в контроле — 80%) (Barondes, Cohen, 1966). Предполагается, что нарушение памяти связано с нарушением процесса фиксации, т. е. процесса перехода кратковременной памяти в стабильную форму (Agranoff, 1965, 1967).

При исследовании влияния различных доз пуромицина (10—210 мкг) на золотых рыбках при введении его через 5 мин после завершения 40-минутного обучения и проверки исполнения через 72 ч выявлено, что 10—50 мкг не оказывают никакого эффекта на сохранение, 90—130 мкг нарушают сохранение, а 170—200 мкг полностью разрушают память (Agranoff и др., 1965).

Эффект пуромицина зависит также от времени, прошедшего после обучения. 170 мкг препарата резко нарушает сохранение условной реакции, если он вводится через 1—20 мин

после завершения обучения, и оказывается неэффективным, если вводится через 60 мин после обучения (Agranoff и др., 1965, 1966). При введении препарата до начала обучения также установлена зависимость его эффекта на память от времени введения. Пуромицин (90 и 170 мкг), введенный за 1 мин до начала обучения (продолжительность обучения 40 мин), не предотвращает обучение в этот день, но через 72 ч выявляется нарушение памяти, причем доза 90 мкг вызывает частичное нарушение, а доза 170 мкг — полное стирание памяти. Введение препарата в этих же дозах за 20 мин до начала обучения также не влияет на обучение, а тест, данный через 72 ч, показывает, что доза 90 мкг неэффективна, а доза 170 мкг вызывает лишь частичное нарушение памяти. Таким образом, стадия памяти у золотых рыбок, чувствительная к пуромицину, длится 1 ч после 40-минутного обучения. Однако эту стадию можно удлинить, если изменить условия окружающей среды. Как правило, после обучения золотые рыбки удалялись из ситуации обучения. Если их оставить на 1 ч в аквариуме, где проходила выработка условной реакции избегания, то стадия фиксации удлинялась: препарат в дозе 170 мкг, введенный через 1 ч, в этих условиях вызывал потерю памяти, тогда как эта же доза, введенная также через 1 ч после обучения, но при условии, что рыбки сразу после обучения удалялись из аквариума, не оказала эффекта на сохранение условной реакции избегания (Davis, Agranoff, 1966).

У мышей локальное введение пуромицина (30—90 мкг в объеме 0,012 мл) билатерально в височную область вызывает полную потерю памяти о предварительно выработанном за 1 сутки избегании одного из рукавов лабиринта.

Билатеральное введение препарата только в желудочек или лобную область, а также одновременное введение в эти области не оказывает никакого эффекта на память (Flexner и др., 1963). Авторам удалось показать также, что пуромицин стирает и более старые следы памяти (11—43 дня после обучения). Но в этом случае эффективно только одновременное билатеральное введение препарата в 3 области мозга (височную, лобную и желудочек). Билатеральное введение в височные области оказалось эффективным только в течение 2—5 дней после обучения. Введение пуромицина через сутки после переучивания (сначала болевое подкрепление давалось, например, в правом рукаве лабиринта, животные избегали входить в этот рукав; через 3 недели подкрепление стали давать в левом рукаве) привело к тому, что все мыши возвратились к ранее выученному выбору рукава лабиринта, что было об-

наружено в тесте, данном через 3 дня после введения пуромицина. Этот опыт исключает эффект препарата на общее состояние животных (Flexner и др., 1963, 1965).

Эффект пуромицина зависит от степени и продолжительности торможения протеинового синтеза: стойкая потеря кратковременной памяти наблюдалась лишь в том случае, если протеиновый синтез в гиппокампе и височной коре был заторможен более чем на 80% в течение 8—10 ч (Flexner и др., 1964; Allain, 1967). Высказывается предположение (Flexner, 1967; Flexner L., Flexner J., 1968), что нарушение памяти является следствием синтеза аномальных белков, присутствие которых изменяет свойства синапсов, а не нарушений процесса фиксации следа памяти. Возможно, пуромицин нарушает механизмы воспроизведения, так как введение в мозг физиологического раствора восстанавливает память у мышей, нарушенную пуромицином даже 2 месяца назад. Нарушение памяти, возможно, обусловлено присутствием пептидилпуромицина на нейрональных мембранах. В опытах с меченым пуромицином присутствие его в мозге обнаружено в течение 58 дней Flexner J., Flexner L., 1967; Flexner L., Flexner J., 1969б, 1968).

Нарушения следа памяти пуромицином наблюдаются при наличии ионов Na, но исчезают, если вводятся ионы K, Li, Ca, Mg. Отсутствие амнезического действия пуромицина в этом случае, возможно, обусловлено связыванием этими ионами анионных участков мембраны нейронов, что предотвращает взаимодействие пептидил-пуромицина с клеточной и синаптической мембраной (Flexner J., Flexner L., 1969a). Адреналэктомия, произведенная до тренировки мышей, уничтожала эффект пуромицина (90 мкг) на память (Flexner J., Flexner L., 1970). То, что этот эффект обусловлен гиперкалиемией, вызванной недостаточностью надпочечников, маловероятно, так как адреналэктомия, произведенная после тренировки, не защищает следы памяти от действия пуромицина. Предполагается, что адреналэктомия до тренировки изменяет факторы, ответственные за проявление памяти и это изменение предотвращает эффект пуромицина на память.

Для выяснения роли протеинового синтеза в процессах памяти в последние годы с успехом были применены циклогексимид и ацетоксициклогексимид, которые ухудшают сохранение условных реакций у мышей при введении до или непосредственно после обучения в лабиринте при болевом или водном подкреплении (Cohen, Barondes, 1968a, б; Barondes, Cohen, 1968a, б). Наибольший эффект наблюдается при введении препаратов за 30 мин до начала тренировки, когда

тренировка приходится на максимум торможения протеинового синтеза (95%). При этих условиях образование кратковременной памяти происходит нормально, но переход в долговременную память нарушается (Barondes, Cohen, 1968б). Циклогексимид (150 мкг п/к), введенный после выработки условной оборонительной реакции в одном сочетании, также ухудшал сохранение этой реакции в повторном тесте, данном через 7 дней, введение через 2 ч не влияет на сохранение (Geller и др., 1969). Предполагается, что циклогексимид, угнетая протеиновый синтез, действует на механизмы памяти. Однако интересно отметить, что ацетоксициклогексимид тормозит белковый синтез глубже (94—98%), чем пуромицин (80—82%), но эффект первого слабее (Flexner и др., 1966; Barondes, Cohen, 1967а).

Введение мышам ацетоксициклогексимида билатерально в височные области за 5 ч до начала обучения (выбор безопасного рукава в лабиринте) не оказало влияния на кратковременную память. Условные оборонительные реакции проявились при тестировании в ближайшее время после обучения. Даже через 3 ч после обучения не было обнаружено нарушений в сохранении условной реакции, через 6 ч после обучения выявилось заметное нарушение памяти (процент правильных выборов упал до 40% по сравнению с 75—78% в норме) (Barondes, Cohen, 1967б; Cohen, Barondes, 1968а). По данным Флекснера и других (Flexner и др., 1966), при введении препарата за 2—4 ч до обучения или сразу после обучения наблюдается 3 периода действия препарата. В начальный период, длящийся 45 мин, память сохранялась, в средний период после 45 мин наблюдалась потеря памяти, а через 50—90 ч наступало восстановление памяти, причем восстановление протеинового синтеза опережало восстановление памяти на 20 часов. У мышей, получавших пуромицин, память не восстанавливалась в течение 3-месячных наблюдений. Введение 60—120 мкг ацетоксициклогексимида билатерально в височные области или 15—30 мкг в височные, лобные области и желудочек через 1—35 дней после обучения (выбор безопасного рукава в лабиринте) не оказало эффекта на память, хотя пуромицин в тех же условиях опыта вызывал стирание памяти.

Следовательно, нет прямой корреляции между степенью угнетения протеинового синтеза и степенью нарушения следов памяти, так как более мощные, чем пуромицин, ингибиторы протеинового синтеза имеют меньший эффект на память. Мало того, циклогексимид и ацетоксициклогексимид антагонизируют эффект пуромицина на память при одновременном

введении (Barondes, Cohen, 1967a; Cohen, Barondes, 1967; Flexner L., Flexner J., 1966; Allain, 1967). Это, по-видимому, обусловлено антагонистическим влиянием циклогексимида и пуромицина на синтез протеинов (Williamson, Schweet, 1965) вследствие различий в механизме действия этих ингибиторов (Agranoff, 1967; Glassman, 1969), что привело к предположению, что механизм действия пуромицина на память, возможно, и не обусловлен торможением протеинового синтеза.

При введении пуромицина в височную область мозга мышей в течение нескольких часов энцефалографически регистрируется частая судорожная активность, которая, однако, не сказывается на поведении животных (Cohen и др., 1966; Cohen, Barondes, 1967). Кроме того, пуромицин облегчает судорожный эффект субконвульсивных доз коразола. Введение же противосудорожного препарата дифенилгидантоина (35 мг/кг в/бр) после внутримозговой инъекции пуромицина (200 мкг) улучшает сохранение условной реакции избегания, выработанной через 5 ч после введения пуромицина. Другие ингибиторы протеинового синтеза не изменяют электрическую активность гиппокампа, не влияют на порог судорожной активности коразола, и их эффект на память не антагонизируется противосудорожными веществами. Высказывается предположение (Cohen, Barondes, 1967), что эффект пуромицина на память обусловлен скрытыми судорогами. Однако возможность сохранения кратковременной памяти при действии пуромицина вряд ли позволяет свести его эффект к судорожной активности. Видимо, скорее прав Ф. З. Меерсон (1967), что действие веществ, влияющих на синтез РНК и протеинов, осуществляется через количественную активацию этого синтеза, возможно, путем изменения количественных соотношений между различными типами РНК. Эта активация обеспечивает образование межнейрональных связей и формирование многонейронных систем, составляющих структурную основу памяти. Можно думать, что в нарушении памяти определяющими являются нарушения синтеза белков-ферментов калий-натриевого насоса, белков-ферментов системы ацетилхолин — ацетилхолинэстераза и белков синаптических мембран.

ГЛАВА VI

ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ НА РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ

РОЛЬ ЭМОЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ И ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ

На формирование следа памяти определяющее влияние оказывает степень эмоционального возбуждения, возникающего в момент и в ближайшее время после его регистрации. Известны факты усиливающего влияния эмоций на обучение (Whitty, 1962; Smythies, 1967; Вейн и Каменецкая, 1968; Латаш, 1968). И. С. Бериташвили (1968) считает, что при эмоциональном возбуждении в результате нервного и гуморального влияния старой коры на новую пролонгируется и усиливается реверберация возбуждения в нейронных кругах. В результате этого в постсинаптических структурах образуется больше активного белка в более стойкой форме, что сказывается на длительности сохранения следа памяти. Можно думать, что эмоциональное возбуждение не только улучшает, но и ускоряет консолидацию. Но экспериментальных данных, подтверждающих облегчающее влияние эмоциональных реакций на процессы обучения и памяти, очень мало. Имеется лишь несколько работ, показавших облегчение обучения при стимуляции гиппокампа (Stein, Chorover, 1968; Erickson, Patel, 1969) медиального переднемозгового пучка (Margules, Stein, 1968б). Наблюдаемое усиление реакции избегания при позитивной электрической стимуляции медиального переднемозгового пучка позволило предположить, что система позитивного подкрепления является общим механизмом для облегчения любого оперантного поведения как позитивного, так и негативного (Margules, Stein, 1968б). Интересно отметить, что стимулирующий эффект наблюдается и при прямой холинергической стимуляции медиального переднемозгового пучка. В то время как введение атропина (10—20 мкг) в перего-

родку нарушало выработку условной реакции пассивного избегания (Hamilton и др., 1968; Hamilton, Grossman, 1969), это действие было подобно эффектам разрушения перегородки (Lubar, 1964; McCleary, 1961; Zucker, 1965; Zucker, McCleary, 1964). Приводятся данные о нарушении выработки оборонительной реакции у крыс при введении карбахолина (1 мкл 0,25%-ного раствора) в миндалину (Goddard, 1969) и перегородку (Grossman, 1964). Предполагается (Goddard, 1969), что карбахолин оказывает непосредственное действие на вызванное страхом торможение условной пищевой реакции. Но в этих исследованиях трудно исключить влияние судорожной активности, возникающей в миндалине при введении карбахолина, так как у некоторых животных появлялись даже поведенческие судороги, а судорожная активность, возникающая в миндалине или в других местах, но распространяющаяся в миндалину (Kesner, Doty, 1968; McIntyre, 1970), вызывает нарушение памяти.

В нашей лаборатории было проведено сравнительное изучение влияния антихолинергических и адреноблокирующих веществ на краткосрочную и долгосрочную эмоциональную память (Ильюченок, Елисеева, 1966; Ilyutchenok, 1968б; Ильюченок, Чаплыгина, 1970).

Используя методику И. С. Беритова (1961) в опытах на собаках с прочно выработанными двигательными пищевыми рефлексами, электрическим раздражением при попытке взять корм из кормушки у животного создавалась реакция страха на кормушку. После 1—2 применений электрического тока у собак возникала условная оборонительная реакция, локальная (на условный сигнал и кормушку, у которой получено болевое раздражение) или генерализованная (на оба условных сигнала, на обе кормушки и на всю обстановку эксперимента) с различной степенью выраженности эмоциональной реакции страха. По характеру и выраженности условной эмоциональной реакции страха животных можно разделить на 2 группы. В первой группе условная эмоциональная реакция страха возникала сразу после электрического раздражения и была резко выражена. При действии условных раздражителей животные стремительно срывались с помоста, но к кормушкам не приближались, при попытке подвести к кормушке упирались, поджимали хвост, дрожали, скулили, от корма отворачивались. Во второй группе условное оборонительное поведение сразу после электрического раздражения имело менее выраженный эмоциональный компонент: при условных сигналах животные убегали к выходу, но на зов экспериментатора подходили к кормушке, хотя пищу из нее не брали.

Более выраженная реакция наблюдалась при подведении к кормушкам: собаки начинали упираться, дрожать, вырываться. У некоторых собак, не проявлявших четко выраженной эмоциональной реакции страха в день раздражения, она появилась в последующие дни.

Несмотря на разную степень выраженности эмоциональной реакции страха, оборонительное поведение собак само по себе не исчезало в течение всего периода наблюдения (от 3 до 12 недель) даже при условии подкармливания собак у самой кормушки, что находится в соответствии с данными И. С. Беритова (1961), Ц. А. Орджоникидзе и М. А. Нуцубидзе (1961), М. А. Нуцубидзе (1963).

Введение амизила или бензацина собакам непосредственно через 10—15 мин или на следующий день после образования условной оборонительной реакции в дозе 0,3 мг/кг в вену или 0,5 мг/кг внутримышечно вызывало нарушение условнорефлекторной деятельности: угнеталась условная пищевая реакция и на тот раздражитель, на который до этого животное реагировало правильно. В то же время реакция страха исчезала: при попытке подвести к кормушке собака спокойно подходила и ела. В последующие дни пищевые условные рефлексы восстанавливались полностью. Появлялась и реакция страха, но в ослабленном виде. Полного исчезновения условной эмоциональной реакции страха удавалось добиться в тех опытах, где амизил или бензацин вводился дважды в день в течение 1—5 дней.

В последующие дни после многократного введения амизила или бензацина собаки самостоятельно или с экспериментатором подходили к кормушкам и брали корм, но условнорефлекторная побежка к кормушкам нормализовалась только через 8—14 опытов после прекращения введения препаратов (рис. 11, *а*).

Труднее добиться исчезновения условной эмоциональной реакции страха не сразу после удара электрическим током, а через 2—3 недели и особенно через 2—3 месяца.

Амизил или бензацин в дозе 0,5 мг/кг, введенный через 2—3 недели после образования оборонительной реакции, хотя и ослаблял эмоциональную реакцию страха в день введения препарата, но не привел к ее стойкому исчезновению. Через несколько дней после прекращения многократного введения антихолинергических веществ (0,1—0,5 мг/кг 20 дней) эмоциональная реакция страха проявлялась как и до введения препарата. Применение больших доз веществ, в особенности при многократном введении в течение дня этим же животным (1 мг/кг 4 раза в день 3 дня), даже через 2—3 месяца


а)
звонок
ток + 110 в
А М И З И Л
0,5 мг/кг 0,5 мг/кг
0,5 мг/кг
1
2
%
100
50
0
60
II 30
0
30
III
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 13 15 17 20 21 23 24 25
Дни

б

АМИЗИЛ
1 мг/кг

звонок
+
ток 110 в

%

100
I 50
0

60
II 30
0

60
III 30
0

1 2 3 4 5 7 11 12 14 51 54 55 56 59 60 61 62 63 65 66 67 68 69 70 71 72 77 79 84 86 Дни

бензацин
10 мг/кг

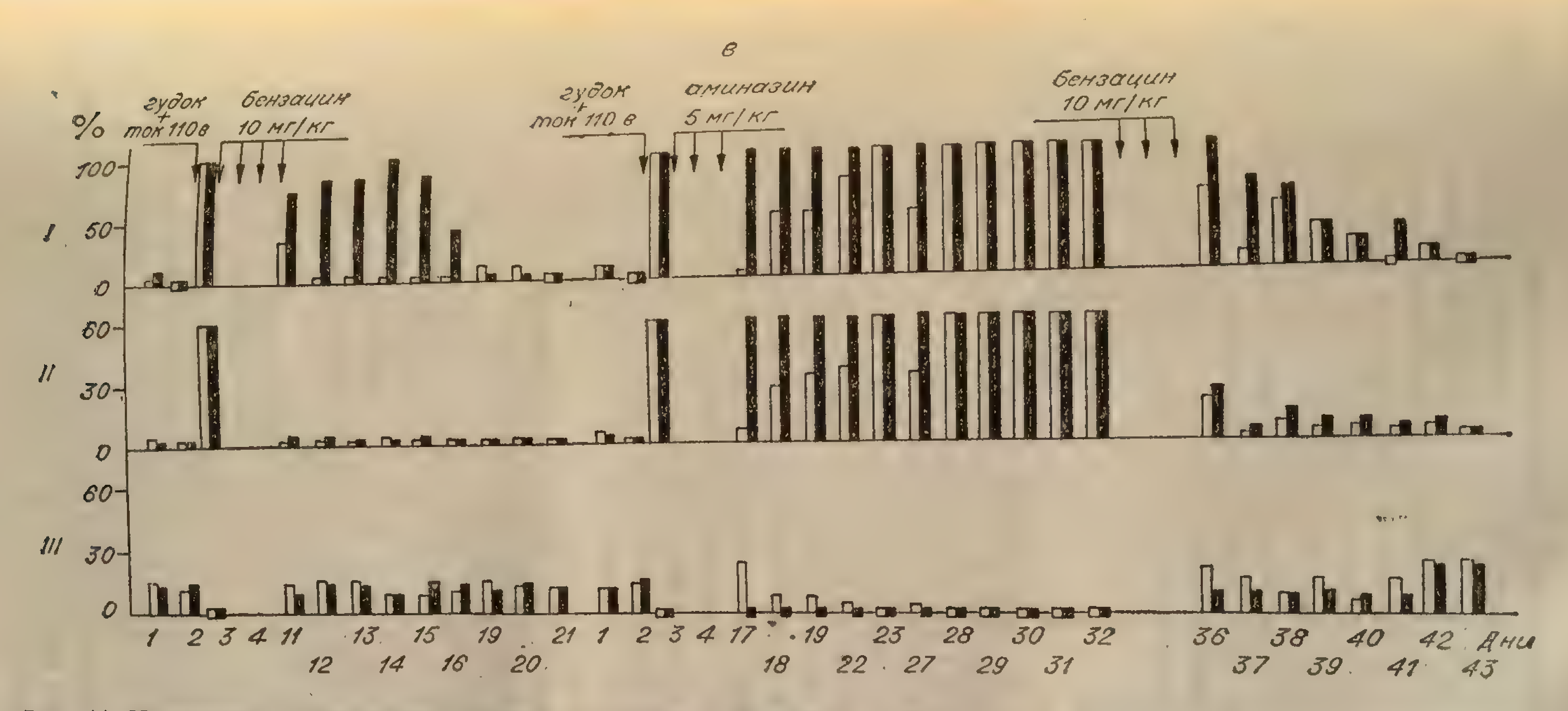


Рис. 11. Изменение двигательных пищевых условных рефлексов у собаки после нанесения болевого электрического раздражения и последующего введения:

а — 0,5 мг/кг амизила через 15 мин после обучения; *б* — 1 мг/кг амизила (4 раза в день в течение 4 дней) через 60 дней после обучения; *в* — 10 мг/кг бензацина (2 раза в день в течение 3 дней) или 5 мг/кг аминазина (2 раза в день в течение 3 дней) через 15 мин. (Повторно бензацин вводился через 30 дней после образования условной оборонительной реакции.) *1* — условные реакции на гудок; 2 — условные реакции на звонок. (Величина латентного периода 60 сек условно обозначает, что собака к кормушке не подходит.) I — процент неверных ответов; II — латентный период условной реакции; III — длительность поедания корма.

после образования условной оборонительной реакции способствовало стойкому исчезновению эмоциональной реакции страха; в последующие дни после прекращения введения эмоциональная реакция страха не восстанавливалась. Полная нормализация побежки к кормушкам наступила через 10—14 опытов после отмены препаратов (см. рис. 11, б). У большинства собак эмоциональная реакция страха исчезала полностью и поведение их в период между исчезновением четко выраженной эмоциональной реакции страха и полной нормализацией двигательных пищевых условных рефлексов определялось, по-видимому, наличием двигательного компонента условной оборонительной реакции. При условном сигнале эти собаки пробегали мимо кормушки, но тут же возвращались к ней и ели. Иногда собаки убегали к экспериментатору и подходили к кормушкам только с ним, но никаких проявлений эмоциональной реакции страха при этом не наблюдалось. Однако у отдельных животных в этот период еще присутствовали элементы эмоциональной реакции страха, например, при даче условного сигнала собака направлялась к соответствующей кормушке, но останавливалась и уходила к столу экспериментатора, затем шла ко второй кормушке, потом снова уходила к первой. У самой кормушки собака замедляла шаг, медленно тянулась, пытаясь достать до кормушки, не становясь на металлический лист, лежащий перед ней, затем все-таки медленно и осторожно ступала на него, обнюхивала корм и начинала есть, при этом поза у животного была напряженной. Процесс еды тоже нарушался: одни животные ели торопливо и только во время действия условного раздражителя, другие, наоборот, ели торопливо и с частыми перерывами во время действия условного раздражителя, но после его выключения принимали более удобную и менее напряженную позу, ели спокойно, долго вылизывая кормушку. Почти у всех собак в начале нормализации побежки наблюдалась такая реакция, как резкое вздрагивание в середине или в конце еды, иногда даже сопровождавшееся визгом, в дальнейшем эти реакции исчезали.

Однако, как показали дополнительные исследования, следы эмоциональной памяти не были стерты. Через 2—16 недель после полной нормализации условнорефлекторной деятельности удар слабым электрическим током при попытке есть у другой кормушки на фоне действия другого условного раздражителя восстанавливал эмоциональную реакцию страха. Сначала условная реакция страха проявлялась при действии обоих условных сигналов, но уже со второго-четвертого опыта — только на тот, который сочетался прежде с

сильным болевым раздражением. Подобного эффекта не наблюдалось, когда удар тока в 50 В наносился собакам при попытке есть из кормушки в другом помещении.

И тем не менее добиться полного стирания эмоциональной памяти оказалось возможным в опытах с массированной блокадой центральных холинореактивных структур. Собаки через 3—4 недели после выработки условной эмоциональной реакции страха получали в течение 3 дней бензацин в дозе 10 мг/кг 2 раза в день. После такого воздействия реакция страха исчезала совсем. Слабое болевое раздражение (через 3 недели — 1,5 месяца после нормализации двигательных пищевых условных рефлексов) у второй кормушки током 10—15 В не восстановило реакцию страха, а временно нарушило побежку только к этой кормушке.

Исходя из имеющихся в литературе данных о действии аминазина на условную оборонительную реакцию (Анохин, 1957; Barry, Miller, 1965; Ray, 1965a; Levison, Freedman, 1967), нами решено было проверить эффект аминазина на эмоциональную память, в основе которой лежит эмоциональная реакция страха.

После перерыва в опытах (5 месяцев), в течение которых наблюдалось полное сохранение двигательных пищевых условных рефлексов, этим же собакам было дано повторное болевое раздражение током напряжением 110 В, вновь вызвавшее условную оборонительную реакцию с ярко выраженной эмоциональной реакцией страха. Введение аминазина (5 мг/кг 2 раза в день 3 дня) как через 10—15 мин после удара электрическим током, так и через 3 недели оказывало эффект только в дни введения (Ильюченок, Елисеева, 1967; Ильюченок, Чаплыгина, 1970). После того как у животных исчезало седативное состояние, оборонительная реакция оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения (7—14 опытов), не отличаясь от оборонительного поведения контрольных животных. Введение бензацина (10 мг/кг 2 раза в день 3 дня) этим животным способствовало полному исчезновению эмоциональной реакции страха и оборонительной реакции приблизительно в те же сроки, что и после первого электрического раздражения (см. рис. 11, *в*).

Выявив влияние антихолинергических веществ на выработанную эмоциональную реакцию страха, интересно было проследить характер выработки условной оборонительной реакции при предварительной блокаде мускариновых холинергических рецепторов мозга. Однократное введение 5—10 мг/кг бензацина за 10—15 мин полностью предотвратило выработку

условной эмоциональной реакции страха и оборонительной реакции, хотя болевых электрических радражений (110 В) нанесено было больше этим животным, чем контрольным. Безусловная оборонительная реакция на боль при этом не угнеталась.

Последующие исследования (через 3 дня после отмены препарата в течение месяца) выявили полное сохранение пищевых условных рефлексов, выработанных до введения бензацина. Каких-либо признаков эмоциональной реакции страха и оборонительной реакции выявить не удалось. Меньшие дозы бензацина вызывали непостоянный эффект: у одних собак выработка условной оборонительной реакции была предотвращена, у других — нет.

Блокируя мускариновые холинергические структуры мозга, мы, вероятно, выключаем механизм, возбуждение которого приводит к возникновению эмоциональной реакции страха. Длительность и степень этого выключения определяется дозой препарата, длительностью его введения, индивидуальной чувствительностью животного к препарату, а также степенью как первоначального, так и последующего возбуждения данной системы. Устранение одного из компонентов условной оборонительной реакции приводит к нарушению целостности этой реакции. Непродолжительное блокирование холинергических структур мозга приводит лишь к временному исчезновению эмоциональной реакции страха и временному нарушению условной оборонительной реакции. Длительное и глубокое блокирование этих структур обусловливает полное исчезновение эмоциональной реакции страха и резкое ослабление условной оборонительной реакции, что способствует дальнейшему более легкому угашению этой реакции, функциональная система, обеспечивающая двигательный компонент условной оборонительной реакции, не блокируется холинергическими веществами, и он присутствует в поведении животных еще некоторое время после того, как исчезает эмоциональная реакция страха.

В норме целостное оборонительное поведение постоянно подкрепляется эмоциональной реакцией страха. Вероятно, именно благодаря этому оборонительное поведение сохраняется длительное время и угашается с большим трудом (Mowrer, Lamoreaux, 1946; Miller, 1948; Konorski, 1948; Solomon, Wynne, 1954; Kamin, 1965; Беритов, 1961). Но условная оборонительная реакция, лишенная эмоциональной реакции страха, не может долго существовать без подкрепления и быстро угасает, что и наблюдается в приведенных нами выше опытах.

Интересно сопоставить влияние электрошока на условную оборонительную реакцию крыс в аналогичной ситуации (конфликт голод — страх) или на условную реакцию избегания. Электрошок ослабляет или уничтожает также прежде всего эмоциональную реакцию страха, вследствие чего исчезает и оборонительное поведение (Hunt, Otis, 1953; Heistad, 1955; Geller, Brady, 1961; Carson, 1967). Трудность выработки условной оборонительной реакции при блокаде холинергических структур мозга, вероятно, связана с тем, что выработка происходит при угнетении эмоциональной реакции страха.

Механизм памяти эмоции страха, вероятно, представлен функциональной системой, имеющей холинергические нейроны. Это, по-видимому, мускариновый холинергический механизм лимбической системы (Ильюченок, Елисеева, 1966; Ильюченок, 1970). А имеются ли холинергические механизмы в структурах лимбической системы для обеспечения этой эмоциональной реакции?

О наличии нейронов, чувствительных к ацетилхолину, свидетельствует повышение частоты разрядов гиппокампальных нейронов при ионофоретическом подведении к ним ацетилхолина (Salmoiraghi, Stefanis, 1965; Biscoe, Straughan, 1966) и облегчающее действие эзерина на ответы нейронов гиппокампа при раздражении перегородки (Stumpf, 1964). Частота разрядов нейронов гиппокампа (рис. 12) увеличивается при применении как галантамина, так и ареколина (Ильюченок, Пастухов, 1968). В нашей лаборатории Г. Н. Банниковым и Н. В. Вольф было показано, что центральные мускариновые антихолинергические вещества устраняют вызванные антихолинэстеразными веществами или мускариновыми холиномиметиками как изменения ЭЭГ, так и повышение частоты разрядов нейронов гиппокампа и миндалевидного комплекса (рис. 13). Антагонистического эффекта при применении никотиновых антихолинергических веществ отмечено не было.

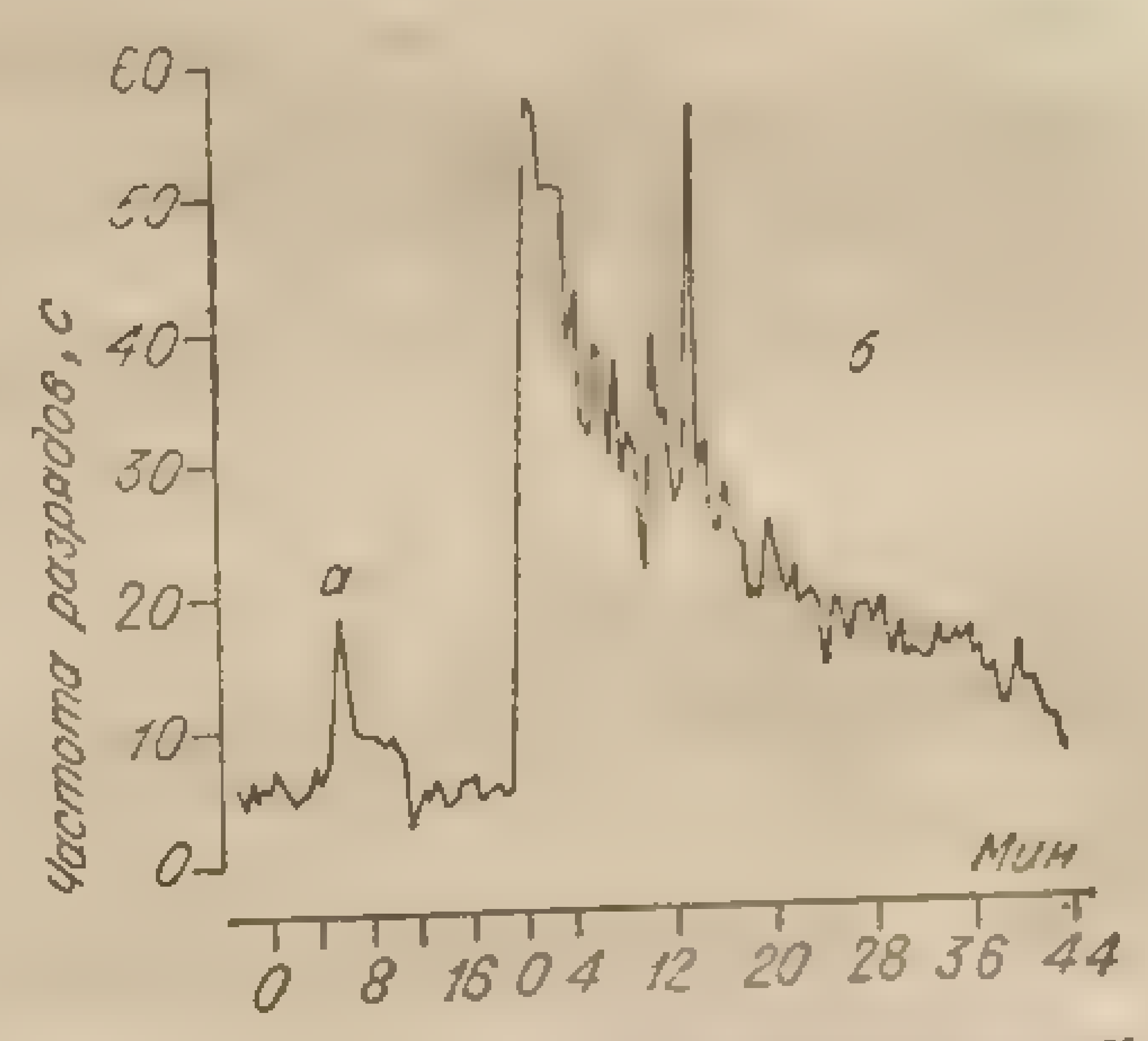


Рис. 12. Влияние ареколина на активность нейрона гиппокампа у кошки.

а — введение в вену 0,3 мг/кг метацина (для блокады периферического действия ареколина); *б* — введение в вену 0,3 мг/кг ареколина.

Следовательно, в лимбической системе имеется мускариновая холинергическая рецепция, собственный мускаринергический (М-холинергический) механизм. Интересно, что

а

1

50 мкв 1с

2

3

4

б

1

2

3

4

в

1

2

3

4

Рис. 13. Влияние галантамина и бензацина на биоэлектрическую активность коры и одиночного нейрона миндалевидного комплекса.

а — до введения веществ; *б* — через 8 мин после введения в вену 3 мг/кг галантамина; *в* — через 10 мин после введения в вену 2 мг/кг бензацина; *1* — ЭЭГ лобной области коры; *2* — ЭЭГ затылочной области коры; *3* — импульсы внешнего генератора, синхронные спайкам; *4* — ЭКГ.

Θ-ритм в гиппокампе и перегородке при введении антихолинэстеразных и холиномиметических веществ (рис. 14) сохраняется и при отделении РФ премезенцефалическим сечением (Ильюченок, Банников, 1968).

Эффект антихолинергических веществ отчетливее всего проявляется у животных, у которых реакция недостаточно прочно выработана, т. е. в тех случаях, когда эмоциональные реакции и ретикулярные влияния наиболее сильно представлены. Когда эти влияния искусственно снимаются антихолинергическими веществами, вероятно, ухудшается консолида-

Рис. 14. **Влияние оксотреморина на биоэлектрическую активность различных отделов головного мозга кролика при премезенцефалическом сечении.**

а — ЭЭГ интактного мозга кролика; *б* — ЭЭГ через час после премезенцефалического сечения до введения препарата; *в* — через 5 мин после введения в вену 0,15 мг/кг оксотреморина; *г* — через 5 мин после введения в вену 3 мг/кг бензацина; *1* — ЭЭГ правой сенсомоторной области коры; 2, 3 — передней и средней части поясной извилины; *4* — правого дорсального гиппокампа; *5* — понтомезенцефалической ретикулярной формации.

ция следа памяти. Хорошо тренированные животные обладают достаточной информацией для выполнения необходимой реакции (Симонов, 1967). В этих условиях реакция может осуществляться без эмоций, и введение антихолинергических веществ не дает эффекта. Адренореактивные структуры, по-видимому, принимают участие в некоторых периферических проявлениях эмоциональной реакции страха. Так, при состоянии страха наблюдается симпатическая активация (Arnold, 1945; Solomon, Wynne, 1950; Bovard, 1962; Gellhorn, Loofbourrow, 1963).

Выявить влияния аминазина на сохранение выработанной условной оборонительной реакции у собак нам не удалось. Исследования, проведенные в нашей лаборатории А. Г. Елисеевой, показали, что не только аминазин, но и другие α-адреноблокаторы (дибенамин, регитин), а также β-адреноблокатор INPEA — 1-(4-нитрофенил)-2-изопропиламино-этанол — не оказывают изолированного действия ни на сохранение выработанного условного страха, ни на его выработку. Можно думать, что аминазин блокирует не нейрохимические механизмы эмоциональной реакции страха, а угнетает механизмы проявления двигательного и вегетативного компонента оборонительной реакции, как и большинство других ответных реакций организма на внешние раздражители.

Относительно воздействия мускариновых антихолинергических веществ на долговременную эмоциональную память в ситуации конфликта пищевого и оборонительного поведения можно думать, что нарушения эмоциональной памяти определяются соотношением активности функциональных систем пищевого и оборонительного поведения. Блокада мускариновых холинореактивных структур вызывает торможение активности нейронных цепей, обеспечивающих эмоциональную реакцию страха. В то же время функциональная система, регулирующая пищевое поведение, не блокируется. При этом создаются условия для восстановления пищевой доминанты, заторможенной ранее сильным возбуждением функциональной системы, регулирующей реакцию страха. Пищевая реакция и сопровождающие ее эмоции, проявившись в момент угнетения реакции страха, являясь антагонистами последней, способствуют еще большему прогрессивному подавлению страха в опытной ситуации и в последующие дни приводят к полному стиранию эмоциональной реакции страха. Пищевая реакция может подавить даже оборонительную реакцию с выраженным эмоциональным компонентом (Павлов, 1925). Конечный результат зависит от относительной силы каждой из этих реакций.

При блокировании холинорецепторов небольшими дозами антихолинергических веществ торможение активности нейронных цепей, обеспечивающих эмоциональную реакцию страха, будет кратковременным, а угнетение оборонительного поведения преходящим. После прекращения действия препарата реакция страха восстанавливается. Нарушения эмоциональной памяти в этом случае не происходит. Длительное и глубокое блокирование холинорецепторов способствует более стойкому угнетению эмоциональной реакции страха и создает благоприятные условия для проявления антагонистических тормозных влияний со стороны функциональной системы пищевой реакции. В этих условиях наблюдается стойкое нарушение эмоциональной памяти о страхе (Ильюченок, Чаплыгина, 1970).

Мы не располагаем данными о том, лежат ли в основе нарушений долговременной эмоциональной памяти функциональные или структурные изменения. И тем не менее можно думать, что при длительном и глубоком блокировании холинореактивных структур мозга наступает, по-видимому, полное стирание эмоциональной памяти, ее структурное нарушение, так как ни перерывы в опытах, ни слабое болевое раздражение у другой кормушки не восстанавливают условной оборонительной реакции. Хотя гипотеза о структурном изменении синаптической организации, о возникновении новых нейронных связей в процессе становления памяти (Konorski, 1948; Hebb, 1949; Eccles, 1953; Barondes, 1965; Беритов, 1961; Deutsch, Lutzky, 1967, и др.) не имеет в настоящее время прямых доказательств (как, впрочем, и другие гипотезы), вполне вероятно, что эти процессы играют роль в эмоциональной памяти.

Анализ экспериментальных данных приводит к предположению о том, что механизмы эмоциональной памяти отличны от механизмов других видов памяти. Соответственно и стирание долговременных следов эмоциональной памяти антихолинергическими веществами отлично по механизму от нарушений ранней памяти. Вполне вероятно, что после завершения консолидации следа, при блокаде центральных холинореактивных структур возможно только нарушение эмоциональной памяти на реакции, в основе которых лежат холинергические механизмы. В процессе же формирования следа памяти антихолинергические вещества способны неспецифически, возможно, через регуляторные механизмы нарушать образование оборонительных и пищевых реакций. О правомерности такого предположения свидетельствует наличие тех же закономерностей в действии антихолинергических веществ

на раннюю память в опытах с выработкой в одном сочетании как оборонительных, так и пищевых (Herz, 1968; Bloch, Deweer, 1968) условных реакций.

РОЛЬ ВОСХОДЯЩЕЙ РЕТИКУЛЯРНОЙ АКТИВИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ И ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ

Показано, что умеренное раздражение РФ ствола мозга облегчает выработку условных рефлексов (Крейндлер, 1962; Ikeda, 1963; Székely и др., 1964; Requin, 1966; Bloch и др., 1966; Lecomte и др., 1969; Denti и др., 1970). Возможно, улучшается консолидация памяти при ретикулярном раздражении. Так, нарушение выработки реакции барбитуратами и флюотаном предотвращается ретикулярным раздражением после каждой пробы (Bloch, Deweer, 1968).

Возбуждение РФ приводит к активированию корковых нейронов (Bremer, 1961) и дифференциации коры на независимо, несинхронно функционирующие группы нейронов (Lindsley, 1958). При высокочастотном раздражении среднемозговой РФ учащается активность большей части (45,4%) корковых нейронов. В дифференциации нейронных ансамблей коры большую роль играет ретикулярное торможение нейронов. Это торможение, ослабляя дивергентные, тангенциальные связи между вертикально ориентированными нейронами или нейронными группами, препятствует их синхронному активированию, что способствует десинхронизации медленных потенциалов коры (Ильюченок, Гилинский, 1970). Ослабление связей между сенсорными клетками в коре позволяет более контрастно воспринять информацию, восходящую с рецепторов, т. е. улучшает сенсорное различение.

Таким образом, ретикулярное торможение, вероятно, играет значительную роль в механизмах пространственного распределения сигналов в нейронных ансамблях. При активировании РФ, по-видимому, сокращается число реверберирующих циклов, соответствующих сенсорному сигналу, но циркуляция импульсов в циклах ускоряется. Вероятно, изменения активности восходящей ретикулярной активирующей системы оказывают влияние на различные стадии памяти. Облегчение обучения при действии таких веществ, как фенамин (Kelemen, Bovet, 1961; Bovet, Gatti, 1965; Doty B., Doty L., 1966; Oliverio, 1968в; McGaugh, 1968а; Kulkarni, 1968; Krivanek, McGaugh, 1969) и никотин (Michelson, Shchelkunov, 1963; Bovet и др., 1966б; Larson, Silvette, 1968), в определенной степени также связано с их возбуждающим влиянием на РФ ствола мозга и лимбическую систему.

Особый интерес представляет возможное влияние никотина на процессы консолидации следов памяти. Показано, что никотин (0,2—0,5 мг/кг п/к), введенный за 11 мин до опыта, облегчает выработку условной реакции. Облегчающий эффект никотина был найден как при выработке условной реакции избегания в челночной камере (Bovet, 1965; Oliverio, 1968a, б; Izquierdo и др., 1969), так и при обучении в лабиринте (Robustelli, 1963). Следует отметить, что облегчающий эффект препарата на обучение в лабиринте отмечался при подкреплении водой, но не пищей, что связано, возможно, с угнетающим эффектом никотина на аппетит.

Сходный эффект никотина (0,1 мг под язык), вводимого за 5 мин до опыта, был найден на людях при выработке навыка вращательного слежения (Frith, 1968).

Эффект никотина на условные реакции у животных во многом определяется породой животных. При исследовании динамики образования оборонительного условного рефлекса у мышей в челночной камере найдено, что 0,5 мг/кг никотина, введенного за 15 мин до опыта, оказывает различное влияние на разные линии мышей. Степень стимулирующего эффекта никотина была выше у мышей, характеризующихся низкой скоростью выработки условного рефлекса в контроле. У мышей с высокой скоростью образования оборонительного условного рефлекса стимулирующее влияние никотина было выражено слабее или даже проявлялось его тормозящее действие (Bovet и др., 1966б, 1967). В качестве доказательства влияния никотина на формирование следа памяти Оливерио (Oliverio, 1968б) приводит данные об облегчении выработки условной реакции избегания у пород крыс и мышей с низкой скоростью образования реакции, улучшении исполнения первых проб обучения следующего дня и при сравнении проб первого и последнего опыта, перед которым никотин не вводился.

Влияние никотина на процессы консолидации показано в опытах с введением вещества (0,8 мг/кг) непосредственно после пробы обучения (Garg, Holland, 1968, 1969). Крысы, получавшие никотин после каждой ежедневной пробы обучения (прохождение лабиринта различной сложности, в конце которого животные получали пищевые вознаграждения), делали меньше ошибок, чем контрольные. Однако при использовании другой методики (подводное плавание для избавления от ситуации, вызывающей страх) облегчающего действия никотина (0,25 мг/кг) на тех же самых породах крыс не обнаружено (Wraight и др., 1967). Возможно, эффект никотина зависит

от эмоционального состояния, которое играет важную роль в обучении. Действительно, никотин (8 мг/кг) ускоряет выработку пищевых (прохождение лабиринта Хебба-Вильямса) и задерживает выработку оборонительных условных рефлексов у одних и тех же крыс (Garg, 1969б). Предполагается, что препарат действует различно на системы положительного и отрицательного подкрепления, контролирующие обучение.

Ослабление амнезического эффекта электрошока никотином (1 мг/кг), введенным за 45 мин до выработки условной реакции избегания, Эссман (Essman, 1969, 1970б) объясняет влиянием не на холинергические структуры, а изменением обмена серотонина.

Наблюдаемая в ряде опытов ретроградная амнезия после наркоза также, вероятно, связана с влиянием на восходящую ретикулярную активирующую систему. Эту амнезию можно предотвратить, если сразу же после тренировки и до наступления сна стимулировать РФ (Bloch и др., 1966; Bloch, Deweer, 1968). Однако исключить непосредственное влияние наркоза на собственные механизмы памяти нельзя.

Амнезический эффект определяется глубиной и длительностью наркоза. В субнаркотических дозах на процессы консолидации наркотические вещества эффекта не оказывают. Короткий эфирный наркоз у животных не влияет на сохранение условных рефлексов (Bureš, Burešova, 1963; McGaugh, Alpern, 1966; Винницкий, Абуладзе, 1970). В некоторых исследованиях отмечено, что общий наркоз, данный сразу после запечатления, улучшает сохранение, так как предохраняет испытуемых от вмешательства посторонних стимулов (Weisman, 1967). В опытах, проведенных на крысах, показано, что пентобарбитал (30 мг/кг), вводимый сразу после ежедневной выработки условной реакции избегания (30 сочетаний в день), ускоряет выработку этой реакции (Gopfert и др., 1968). Аналогичные данные получены и на мышах, которые сразу после ежедневной выработки условной реакции активного избегания помещались в атмосферу эфира (Wimer, 1968). Однако в большинстве исследований наркотические и снотворные вещества ухудшают выработку и сохранение условных реакций. Так, пентобарбитал уже в дозе 8 мг/кг затрудняет образование условных реакций у собак (Headlee, Kellog, 1941) и в дозе 10 мг/кг у крыс (Mendenhall, 1940; Rosenzweig и др., 1959; Moroz, 1959, и др.). Однако этот эффект пентобарбитала и других барбитуратов многие авторы объясняют диссоциацией обучения (Overton, 1964, 1967, 1968, Bindra и др., 1965; Черкашин, Азарашвили, 1970).

Более подробно изучено влияние снотворных и наркотических веществ в опытах с введением их в различные сроки после обучения.

Эфир, данный мышам сразу после одной пробы обучения (при схождении с маленькой платформы на пол большой камеры животные получали болевой удар током), предотвращал пассивное избегание в повторном тесте, данном через 24 ч (Essman, Jarvik, 1961; Abt и др., 1961). Эфирная анестезия, примененная более чем через час, оказалась неэффективной. Предполагается, что консолидация следов памяти завершается в пределах 25 мин — 1 час. По данным Перлмана (Pearlman и др., 1961), эфирная анестезия продолжительностью 10 мин вызывает ретроградную амнезию у крыс только в том случае, если применяется через 5 мин и менее после выработки реакции пассивного избегания (подавление предварительно выработанного нажима на рычаг для получения воды в результате удара током, полученного от рычажка). При использовании другой методики (схождение с маленькой платформы на электрифицированный пол большой камеры) ретроградная амнезия у крыс возникала даже в том случае, если эфир давался через 10 мин после выработки (Pearlman, 1966; Herz и др., 1966). Импринтинг у цыплят нарушается, если эфир применяется сразу после запечатления. При применении эфира через 15—30 мин эффект отсутствует (Gutekunst, Youniss, 1963).

Различие длительности консолидации следа памяти, выявленное в опытах с применением эфирного наркоза, может быть обусловлено неодинаковой силой эмоциональной реакции страха, которая, вероятно, сопутствует разным типам условной реакции избегания. Существует предположение, что эфир нарушает сохранение условных реакций избегания, уменьшая страх (Jarvik, 1964).

Интересны опыты с применением эфира при высокой температуре окружающей среды. Показано, что эфирный наркоз, примененный на фоне повышенной температуры окружающей среды, стирает выработанную реакцию избегания у крыс и мышей, причем этот эффект наблюдается даже через сутки и более после обучения (Jarvik, 1964; Jarvik, Byck, 1965; Alpern, Kimble, 1967).

Способностью нарушать ранее выработанные условные реакции у животных обладают также другие наркотические и снотворные вещества при введении их в короткий интервал времени после выработки. Так, тиопентал (44 мг/кг), введенный крысам через минуту после каждой ежедневной пробы обучения в водном лабиринте, задерживает скорость обучения,

но при введении через 30 мин эффект отсутствует (Leukel, 1957). Секобарбитал (35 мг/кг) ухудшает сохранение зрительного различения у крыс при введении в течение 2 мин после прекращения обучения при сосредоточенных пробах (Paré, 1961). Быстро вызванный наркоз галотаном также обладает амнезическим эффектом у цыплят в ситуации пассивного избегания (Cherkin, Lee-Teng, 1965). Наибольший эффект наблюдается при введении сразу после запечатления, через 1,5 час галотан был неэффективен. Наркоз двуокисью углерода также вызывает ретроградную амнезию у крыс и мышей в ситуации пассивного избегания (Taber, Benuazizi, 1966; Quinton, 1966; Paolino и др., 1966; Nachman, Mienecke, 1969). Эффект зависит не только от величины интервала времени после обучения пассивному избеганию в одной пробе, но и от длительности воздействия. Причем наркоз двуокисью углерода вызывает более сильный амнезический эффект, чем электрошок (Paolino и др., 1966): 25-минутное воздействие двуокисью углерода вызывает ретроградную амнезию у крыс при применении ее через 4 мин, у мышей — через 3 мин. Электрошок оказался эффективным при применении только через 30—60 сек.

Наркотические дозы пентобарбитала, вводимые через хронически вживленный венозный катетер крысам, вызывает ретроградную амнезию пассивного избегания при введении через 10 сек, 5 и 10 мин, но не через 20 мин после выработки (Pearlman и др., 1961). В отношении нарушения сохранения следа памяти пентобарбитал более эффективен, чем эфир. Большая эффективность пентобарбиталового наркоза на память, возможно, обусловлена более длительным сном (около часа) по сравнению с эфирным (10 мин). Но даже маленькие дозы пентобарбитала (0,02—0,1 мг/кг в/бр) при длительном ежедневном введении после пробы обучения задерживали обучение крыс во множественном U-образном лабиринте (Williams, O'Brien, 1937). В некоторых же исследованиях не выявлено влияния пентобарбитала в дозе 50 мг/кг на сохранение условной реакции страха, выработанной в одном сочетании при введении его даже через 10 сек после выработки (Palfai, Cornell, 1968). Расхождения авторы объясняют тем, что пентобарбитал оказывает эффект на структуры, контролирующие инструментальный компонент оборонительного поведения, не влияя на эмоциональный компонент. Но Миллер (Miller, 1964) показал, что нембутал (пентобарбитал) уменьшает эмоциональную реакцию страха.

Большой материал о действии наркоза на память людей накоплен в хирургической клинике, но он весьма противоре-

чив. Приводятся данные (Hardy, Wakely, 1962), полученные более чем на 200 больных с применением различных наркотиков (тиопентал, закись азота, трихлорэтилен, галотан), что общий наркоз в большинстве случаев не вызывает ретроградной амнезии. В то же время в других исследованиях тиопентал вызывал потерю памяти на события, которые обсуждались, когда больные находились в седативном состоянии (Osborn и др., 1967). Однако авторы объясняют эффект тиопентала не вмешательством в механизмы памяти, а снижением интеллекта и процессов внимания. Но потеря способности больных к запоминанию во время наркоза эфиром или тиопенталом наблюдалась в той стадии, когда умственные функции еще не были нарушены (Artusio, 1955; Orkin и др., 1956). Кроме того, имеются данные (Migdal, Frumin, 1963; Gooddy, 1964), что наркоз вызывает полную амнезию на события, предшествующие ему. К сожалению, специальных тестов запечатления и сохранения следа памяти в этих исследованиях не проводилось. Хотя сходные данные получены и с применением специальных тестов (Jarvik, 1964). Тиопентал, введенный сразу после запечатления определенного материала, нарушал сохранение этого материала, а введенный через 10 мин после запечатления оказывал значительно меньший эффект.

Каких-либо экспериментальных данных, каким образом наркотические вещества вмешиваются в процессы памяти, нет. Если их эффект обусловлен влиянием на память через восходящую ретикулярную активирующую систему, то это не является специфическим вмешательством в нейрохимические механизмы этой системы. В восходящей ретикулярной активирующей системе преобладают мускариновые холинергические структуры как на уровне ствола мозга, так и коры (Rinaldi, Himwich, 1955; Ильюченок, 1965; Krnjevic, 1967), поэтому наибольший эффект можно ожидать от мускариновых антихолинергических веществ. Уже сделаны первые попытки вмешательства в формирование памяти путем воздействия непосредственно на холинергический механизм стволовой ретикулярной формации и неспецифических ядер таламуса (Grossman, 1966, 1968; Grossman S., Grossman L., 1966; Grossman, Peters, 1966): стимуляция ацетилхолином холинергических структур каудальных отделов РФ улучшает выработку реакции избегания, а стимуляция карбахолом мезенцефалической РФ ухудшает выработку различных пищевых и оборонительных условных рефлексов, введение атропина в мезенцефалическую РФ и ретикулярные ядра таламуса в меньшей степени тормозит выработку пищевых, чем оборонительных

реакций у крыс. Эффекты антихолинергических веществ на восходящую ретикулярную активирующую систему являются следствием выключения влияния стволовой ретикулярной формации, при котором уменьшается как облегчающая, так и тормозящая корковые клетки ретикулярная афферентация коры. Синхронизация ЭЭГ ритмов, рост амплитуды медленных поверхностных волн и группировка разрядов одиночных корковых нейронов хорошо объясняются блокадой ретикулярного торможения. Мускариновые антихолинергические вещества устраняют ретикулярное торможение нейронов коры как при введении в вену (рис. 15), так и при локальной аппликации

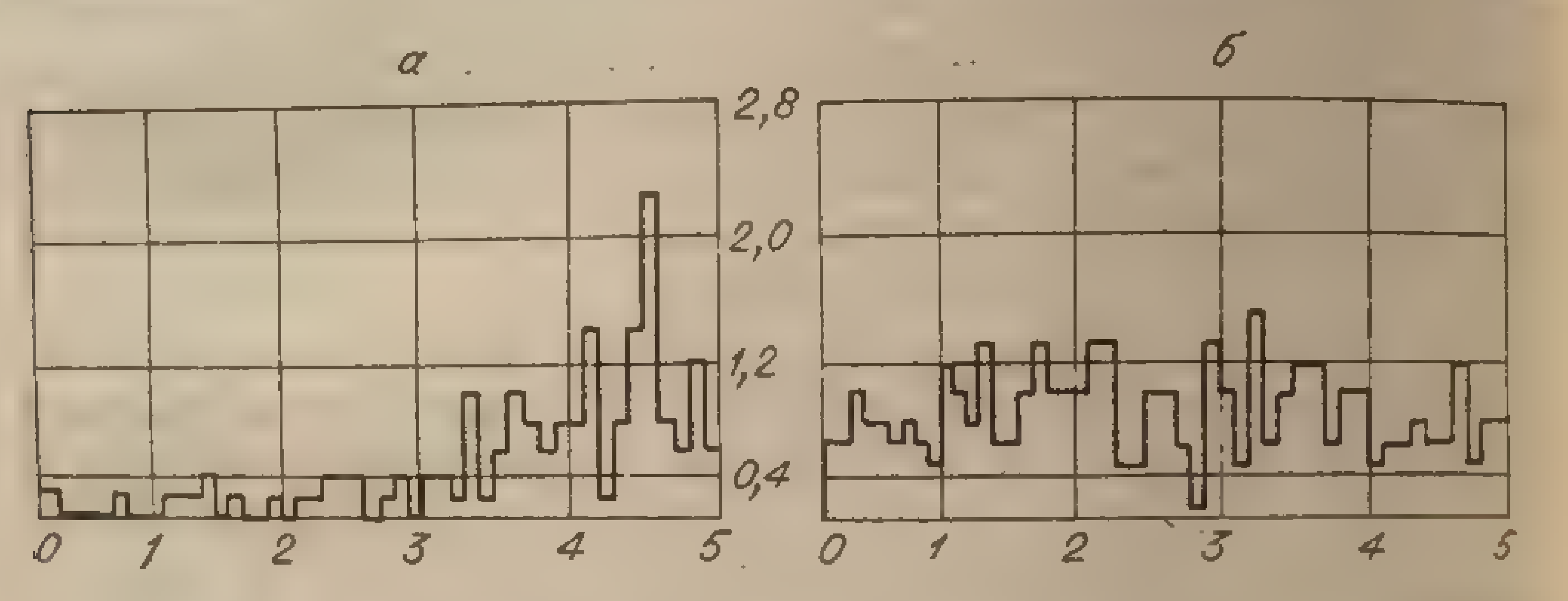


Рис. 15. Постстимульные распределения разрядов нейрона 1-й сомато-сенсорной зоны коры мозга кошки.

а — до введения вещества; *б* — после введения в вену 1 мг/кг бензацина (длительность стимуляции — 2 сек). Ордината столбца — среднее число разрядов за 0,1 сек. (Результаты получены при помощи ЭВМ «Днепр» Института математики СО АН СССР).

их на кору или введении в сонную артерию (Ильюченок, Гилинский, 1970). Вероятно, торможение осуществляется через нейронные цепи, содержащие на уровне коры холинергические синапсы. Таким синапсом может быть аксо-дендритный синапс тангенциальных неспецифических волокон или один из двух синапсов при связи через вставочный нейрон. Кройтцфельд (Creutzfeldt и др., 1966) определяет в качестве основного типа коркового торможения — возвратное торможение. Не исключено, что конкретные элементы, использующиеся в коре для осуществления специфического контрастирующего торможения нейронов, используются и при диффузном торможении части нейронов коры. Эти элементы одновременно включаются в действие ретикулярными импульсами, что приводит к возникновению разрывов в нейронных сетях воспринимающей коры. Во всяком случае химические механизмы рекурентного и ретикулярного торможения, вероятно, сходны (Ильюченок, Гилинский, 1970). Такое представление о ретикулярных эффектах на корковые нейроны хорошо согла-

суется с данными Линдсли (Lindsley, 1958) о роли восходящей ретикулярной активирующей системы в механизмах раздельного восприятия.

Каковы же нейрональные механизмы действия антихолинергических веществ в отношении памяти?

В амнезическом действии антихолинергических веществ основным, по-видимому, является выключение холинергических механизмов лимбической системы, определяющих эмоциональное состояние животного. Наличие холинорецепции показано в гиппокампе, перегородке, в структурах миндалевидного комплекса. Важно также, что холинергические структуры лимбической системы могут включаться независимо от структур ретикулярной формации (Ильюченок, Банников, 1968). Именно холинергические структуры лимбической системы участвуют, по-видимому, в регуляции формирования долговременной памяти.

Дополнительными факторами являются затруднение проведения нервных импульсов через холинергические синапсы в корковых нейрональных цепях, а также снижение восходящих потоков ретикулярных импульсаций, что проявляется в блокаде ретикуло-коркового ответа (Ильюченок, Зиневич, 1969) и блокировании включения ретикуло-корковых аппаратов торможения (Ильюченок, Гилинский, 1970). Эти эффекты еще могут усиливаться за счет того, что сенсорное контрастирующее торможение, реализующееся через те же вставочные нейроны, что и ретикулярные влияния, также блокируются антихолинергическими веществами (Phillis, York, 1967).

Устранение ограничивающих влияний тормозных клеток приводит к расширению зоны вовлекаемых в ответ нейронов коры и уменьшению контрастирования рисунка нейрональной костелляции. Можно представить ухудшение консолидации следа памяти при действии антихолинергических веществ как следствие нарушения механизмов реверберации за счет увеличения числа реверберирующих цепей при одновременном снижении активности в пределах отдельных циклов.

Таким образом, вероятно, ухудшение памяти при блокаде центральных холинергических структур идет за счет нарушения механизмов ранней консолидации следа. Мы не располагаем прямыми доказательствами, что нарушается именно формирование механизмов хранения, а не воспроизведения реакции. Разделить эти два механизма экспериментальным путем чрезвычайно трудно. Можно говорить о нарушениях механизма воспроизведения в тех случаях, когда какими-либо путями удается восстановить нарушенную реакцию. Но в слу-

чаях, когда такого восстановления не происходит, невозможно сказать, утрачена ли реакция вследствие нарушения механизмов хранения или воспроизведения.

Предположить, что в основе амнезического эффекта веществ лежит нарушение механизмов воспроизведения, можно лишь в том случае, если представить, что механизмы воспроизведения либо связь следа с этим механизмом, необходимым для считывания, формируются одновременно с консолидацией следа памяти сразу после регистрации.

К сожалению, пока нет исследований, где была бы выявлена роль лимбических и ретикулярных механизмов в эффектах веществ на память и обучение. Конечно, предположение о наличии единственного механизма, определяющего влияние веществ, несостоятельно. Тем не менее для каждой группы веществ, вероятно, имеется доминирующий механизм. Вещества, влияющие на холинергические структуры, занимают особое положение. Эти вещества оказывают комплексное воздействие как на собственный механизм памяти, так и на механизмы, регулирующие формирование памяти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в книге данные показывают, что в мировой литературе накоплен очень большой материал о влиянии фармакологических веществ на поведение и память, но в большинстве своем — это лишь констатация фактов без вскрытия биохимических и нейрофизиологических механизмов наблюдаемых изменений. Более глубокий анализ биохимических аспектов действия веществ, т. е. тех биохимических сдвигов в ЦНС, которые они вызывают, уводят исследователей в нейрохимию, а анализ изменений активности нейронных структур, участвующих в этих реакциях — в электрофизиологию. В то же время только совместный биохимический и электрофизиологический анализ позволит вскрыть нейрохимические основы поведения и памяти. Вероятно, трудности подобных исследований и являются причиной того, почему так мало сделано в изучении механизмов действия фармакологических веществ на поведение и память. Электрофизиологический анализ процессов, протекающих в различных нейронных структурах мозга при поведенческих реакциях, возможен только при наличии корреляции между поведенческой реакцией и изменением биоэлектрической активности этих структур. В фармакологических исследованиях параллельно с двигательным компонентом реакции регистрируется в основном только суммарная электрическая активность мозга в виде электроэнцефалограммы. Но существует мнение, что при действии ряда фармакологических веществ, в частности холинергических и антихолинергических, происходит не корреляция, а «диссоциация» изменений ЭЭГ и поведения.

Корреляция ЭЭГ и поведенческих реакций легче выявляется при действии веществ, оказывающих влияние на адренореактивные системы. ЭЭГ-реакция активации, регистрируемая после введения адреномиметических веществ, сопровождается отчетливым увеличением скорости всех выполняемых движений и укорочением ответных реакций на внешние раздражители. Наряду с усилением двигательной активности часто наблюдаются стереотипные движения. Достаточно четкая корреляция между ЭЭГ и поведением обнаруживается при применении и центральных адреноблокирующих веществ. При введении животному фенотиазиновых производных не только блокируется ЭЭГ-реакция пробуждения, но и соответственно изменяется поведение: двигательное возбуждение сменяется успокоением, а иногда и дремотным состоянием.

Однако вряд ли имеются основания так резко противопоставлять наличие поведенческих реакций при «адренергической» реакции пробуждения и отсутствие их при «холинергической».

Несомненно, изменения поведения более отчетливо и резко выражены при действии адренергических веществ, чем холинергических, но в определенных условиях и при действии последних наблюдаются своеобразные поведенческие реакции. Так, в условиях свободного пространства при действии галантамина у кошек наблюдается неадекватная оборонительная реакция страха. В малых дозах это вещество ускоряет выработку условных рефлексов и повышает их величину, в больших — угнетает условные рефлексы.

Получены данные об исчезновении влияния на условнорефлекторную деятельность повторных введений амизила (Крылов и др., 1970) и скополамина при сохранении изменений ЭЭГ и общего поведения (Florio и др., 1969).

Центральные мускариновые антихолинергические агенты блокируют как активирующий эффект антихолинэстеразных веществ, так и поведенческие реакции животных, вызываемые этими веществами. Таким образом, для возбуждения и блокирования холинореактивных структур мозга наряду с ЭЭГ-картиной характерно не отсутствие поведенческих реакций, а своеобразное их проявление. Нами уже было ранее описано характерное действие антихолинергических веществ на эмоциональную реакцию страха. Это не укладывается в обычные рамки корреляции ЭЭГ и поведения, когда двигательное возбуждение животных сопровождается ЭЭГ-активацией, а седативное или сонное состояние — ЭЭГ-синхронизацией.

Тогда возникает вопрос, почему корреляция ЭЭГ и поведения при действии холинергических и адренергических ве-

ществ должна быть однотипной? Ведь картина ЭЭГ-активации при действии адренергических и холинергических веществ неодинакова (Мицкене и Мицкис, 1965), да и механизм адренергической и холинергической ЭЭГ-активации различен, отличается и локализация этих структур в стволовой РФ (Ильюченок, 1965).

Корреляция возможна тогда, когда изменения электрической активности и отдельных компонентов поведения обусловлены изменениями активности одних и тех же функциональных систем мозга. Поведение же животных не обусловлено активностью только стволовой РФ, поэтому с фоновой ЭЭГ могут коррелировать лишь те компоненты поведения, которые имеют ретикулярный механизм.

На фоне предварительного введения адреноблокаторов ЭЭГ-активирующий эффект холинергических веществ сохраняется, в то же время в поведении преобладают черты аминазиновой депрессии с периодами двигательного беспокойства и реакцией страха, характерными для действия антихолинэстеразных веществ, наблюдается более выраженное угнетение условных рефлексов вплоть до их выпадения.

ЭЭГ-активация при возбуждении адренореактивных структур мезенцефалической РФ легко блокируется малыми дозами центральных мускариновых антихолинергических веществ. Что касается изменений поведения, то эти вещества не вызывают ослабления двигательной активности, вызванной адреномиметиками. В отдельных опытах антихолинергические вещества даже несколько усиливают ее. Учитывая более высокую чувствительность торможения корковых нейронов к антихолинергическим веществам по сравнению с облегчением, естественно было ожидать, что в зависимости от дозы эти вещества могут вызывать определенные симптомы поведенческого возбуждения. Однако следует отметить, что наряду с внешними признаками бодрствования животного его состояние будет характеризоваться выпадением тех поведенческих актов, в осуществлении которых играют важную роль различные виды торможения корковых нейронов, чувствительных к холинергическим веществам.

Представляет интерес рассмотреть корреляцию ЭЭГ и ориентировочной реакции при действии антихолинергических веществ.

Конечно, нельзя утверждать, что только ретикулярные механизмы участвуют в осуществлении ориентировочной реакции. Вероятно, прав Е. Н. Соколов (1958), что вообще механизм ориентировочного рефлекса нельзя отнести ни к одному из отделов мозга в отдельности. Но имеется достаточно дан-

ных, показывающих, что ретикулярная формация ствола мозга играет важную роль в механизмах ориентировочной реакции.

Так, появление реакции десинхронизации ЭЭГ-ритмов коры в острых и хронических экспериментах сопровождается комплексом соматических и вегетативных изменений, характерных для классического ориентировочного рефлекса по И. П. Павлову (1927) (Jouvet, 1956; Gangloff, Monnier, 1956; Gastaut, 1958; Fangel, Kaada, 1960; Creutzfeldt, Jung, 1961; Evarts, 1961, и др.). Данные О. С. Виноградовой (1961) свидетельствуют, что РФ участвует в осуществлении многих компонентов ориентировочного рефлекса: сердечного, сосудистого, дыхательного, кожно-гальванического, зрачкового и мышечного. Наряду с этим РФ обладает способностью регулировать афферентный приток импульсов с периферии в центральные анализирующие структуры мозга (Эрнандес-Пеон, 1962; Hugelin и др., 1960, и др.), позволяя концентрировать внимание на наиболее важных сигналах внешней среды (Мегун, 1965). Степень выраженности ориентировочного рефлекса при этом в значительной мере определяется новизной и эффективностью раздражителя, который оценивается на уровне коры мозга (Русинов, Смирнов, 1957).

По мнению Е. Н. Соколова (Sokolov, 1960; Соколов, 1963, 1964), ориентировочный рефлекс и сопутствующие ему изменения медленных ритмов коры возникают лишь в тех случаях, когда в результате сравнения стимула с «нервной моделью», хранящейся в клетках коры и отражающей параметры раздражителей, поступавших ранее, возникает сигнал новизны. Последний активирует РФ, которая запускает в действие весь комплекс реакций ориентировочного рефлекса. Таким образом, если изменяется активность стволовой РФ, то это должно изменить и проявление ориентировочной реакции.

Действительно, при действии антихолинергических веществ в дозах, которые уже блокируют реакцию пробуждения, угнетение восходящей ретикулярной активирующей системы приводит к ослаблению ориентировочной реакции. Пока трудно сказать, все ли компоненты ориентировочной реакции ослабляются, но отчетливо угнетаются двигательные проявления. Таким образом, в отношении ЭЭГ-картины изменений ориентировочной реакции антихолинергическими веществами мы имеем наличие корреляции, так как в обоих случаях участвуют одни и те же ретикулярные механизмы.

Почему же в ряде случаев отсутствует корреляция ЭЭГ и поведения с характером изменения условных рефлексов при действии адренергических и холинергических веществ?

В определенных дозах вещества, возбуждающие хемореактивные структуры мозга, несколько повышают уровень условных рефлексов, но не вызывают изменений ЭЭГ и общего поведения животных. Можно предположить, что либо несколько меняется только функциональное состояние коры мозга, не отражающееся в суммарной электрической активности, либо чувствительность методов регистрации активности подкорковых образований мала по сравнению с чувствительностью метода условных рефлексов. По мере увеличения дозы наблюдаются, наряду с повышением уровня условных рефлексов, характерные изменения поведения и наличие ЭЭГ-активации. При действии больших доз веществ, возбуждающих хемореактивные структуры мозга, значительно угнетается условнорефлекторная деятельность, нарушается поведение и резко возбуждаются нейроны стволовой РФ — наступает длительная ЭЭГ-активация, которой в норме не бывает. Подобное резкое повышение активности восходящей ретикулярной активирующей системы уже без дополнительных факторов может нарушить условнорефлекторную деятельность.

Литературные и наши данные показывают, что значительное число корковых клеток попадает под влияние восходящей ретикулярной активирующей системы (Ильюченок, Гилинский, 1970). Активность корковых нейронов и характеристики их ответов на афферентные стимулы, таким образом, в определенной степени зависят от того тонизирующего или угнетающего влияния, которое оказывает на них РФ. Реакции нейронов на системно вводимые нейротропные вещества будут определяться не только собственной хеморецепцией исследуемого нейрона, но и эффектом, который вещества оказывают на различные уровни восходящей ретикулярной активирующей системы.

При действии веществ, угнетающих холинергические и адренергические структуры мозга, одним из главных эффектов является блокада соответствующего компонента стволовой РФ. Следствием этой частичной химической диафферентации коры является некоторое снижение тонуса корковых нейронов, наряду с нарушением пространственно-временных взаимоотношений отдельных клеток, необходимых для точного отображения объектов окружающей среды. При этом нарушается ассоциация афферентных сигналов, животное перестает правильно воспринимать внешний мир и неадекватно реагирует на внешние раздражители — изменяется поведение.

Таким образом, как при действии больших доз веществ, возбуждающих хемореактивные системы, так и при действии веществ, блокирующих эти системы и оказывающих сильное

влияние на ретикулярные механизмы, обнаруживаются близкие по характеру изменения условных рефлексов, но разные ЭЭГ-картины. Изменения поведения также будут различны, так как они зависят не только от ретикулярных механизмов, но и от механизмов изменения активности других функциональных систем мозга.

Следовательно, на основании изменения только простых условных рефлексов и ЭЭГ еще нельзя судить об участии тех или иных нейрохимических механизмов в сложных эмоциональных реакциях. Необходимо изучить роль различных хемореактивных структур и влияние на них фармакологических веществ при различных эмоциональных состояниях. В то же время нарушение при действии холинергических веществ какой-либо из форм поведения еще не говорит о холинергичности его механизмов. Благодаря широким связям различных функциональных систем в мозгу эти нарушения могут быть следствием изменения активности любой другой функциональной системы мозга, не связанной интимными механизмами с данной формой поведения.

Наиболее доказательными являются опыты с изолированным изменением какой-либо функции мозга при действии нейротропных средств, что получить довольно трудно. Подобное различие в изменении реакции при действии веществ, блокирующих адренореактивные и холинореактивные структуры мозга, выявилось при изучении эмоциональной реакции страха.

Изменения поведения определяются не только возбуждением или блокированием восходящей ретикулярной активирующей системы. На поведение оказывают большое влияние изменения активности лимбической, нейроэндокринной, вегетативной и других систем. Вероятно, следует искать корреляцию разных компонентов поведения и с другими изменениями электрической активности, основой которой были бы также не ретикулярные механизмы, в частности с изменением электрической активности в лимбической системе.

Дальнейшие исследования, вероятно, выявят наличие корреляции определенных компонентов поведения с электрофизиологическими феноменами (нейронной активностью, проведением импульсов в нейронных ансамблях тех функциональных систем, активность которых обусловливает эти компоненты с учетом нейрохимических механизмов в этих функциональных системах мозга. Нам кажется, что фармакологический анализ нейрохимических конструкций функциональных систем мозга — весьма перспективный путь изучения как внутрицентральных взаимоотношений мозга, так и различ-

ных типов поведения. Ибо целостное поведение определяется не активностью отдельных областей или одной системы, а интегрированной деятельностью различных функциональных систем мозга. Центральное действие фармакологических веществ зависит от влияния их на различные системы мозга, каждая из которых имеет свой специфический механизм, определяемый биохимической характеристикой входящих в нее нейронов.

ЛИТЕРАТУРА

Авруцкий Г. А. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., «Медицина», 1964.
Александровский А. Б., Бабский Е. Б., Кряжев В. Я. Арх. биол. наук, 1936, 42, 1—2: 147.
Алексеева И. А., Наумова Т. С. Ж. высш. нервн. деят., 1964, 14, 4: 667.
Алликметс Л. Х. Уч. зап. Тартуского гос. ун-та, вып. 163. Тарту, 1964: 123.
Алликметс Л. Х., Вахинг В. А., Лапин И. П. Ж. высш. нервн. деят., 1968, 18, 6: 1044.
Аничков С. В. Ж. высш. нервн. деят., 1962, 12, 3: 391.
Анохин П. К. Физиол. ж., 1957, 43, 11: 1072.
Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., «Медицина», 1968.
Анохина И. П. Физиол. ж., 1966, 52, 8: 924.
Антонова А. А. В сб. «Исследование по эволюции нервной деятельности». Л., 1959: 204.
Аптер И. М., Бледнова О. Ф., Боздуган З. М., Горбатко Л. Г. Тр. Ленингр. н.-и. психоневрол. ин-та, 1969, 52: 411.
Аптер И. М., Таранская А. Д., Литвинова Н. М. 18-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл., ч. 1. Л., 1958: 26.
Арутюнян Г. С., Рощина Л. Ф. Фармакол. и токсикология, 1966, 29, 3: 267.
Асланов А. С., Алнес Р. 19-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл. ч. 1. Л., 1960: 22.
Асямолова И. А. В сб. «Исследование по эволюции нервной деятельности». Л., 1959: 199.
Баклаваджян О. Г. Докл. АН АрмССР, 1964, 39, 3: 187.
Балонов Л. Я., Кауфман Д. А., Трауготт Н. Н. 19-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл., ч. I. Л., 1960: 26.
Бамдас Б. С., Клод Г. Д., Ландо Л. И. Ж. невропатол. и психиатрии, 1956, 56, 2: 121.
Банщиков В. М., Столяров Г. В. Ж. невропатол. и психиатрии, 1966, 66, 3: 464.

Барков Н. К., Раевский К. С., Сколдинов А. П. Ж. Всес. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1970, **15**, 2: 156.

Бару А. М., Божко Г. Х. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1970, **70**, 9: 45.

Барышников И. И., Благовидова Л. М., Мильштейн Г. И. Фармакол. и токсикология, 1968, **31**, 4: 434.

Барышников И. И., Виноградов В. М., Никифоров М. И., Шанин Ю. Н. Ж. высш. нервн. деят., 1956, **6**, 6: 881.

Барышников И. И., Мильштейн Г. И., Дуфачева А. А., Хасабов Г. А. Ж. высш. нервн. деят., 1969, **19**, 1: 35.

Бериташвили И. С. Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение. Тбилиси, «Мецниереба», 1968.

Бериташвили И. С., Бакурадзе А. Н., Кац А. И. Сообщ. АН ГрузССР, 1969, **56**, 3: 681.

Беритов И. С. Нервные механизмы поведения высших позвоночных животных. М., Изд-во АН СССР, 1961.

Божко Г. Х. Ж. высш. нервн. деят., 1968, **18**, 6: 1085.

Болотина О. П., Попова А. А. Тр. Ин-та физиол. им. И. П. Павлова. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1953, 2: 64.

Бондарева Г. И. Материалы IV объед. конф. мед. н.-и. ин-тов. Ростов-на-Дону, 1967.

Борисова Т. П. Ж. высш. нервн. деят., 1959, **9**, 2: 263.

Борковская Ю. А. Науч. сообщ. Ин-та физиол. им. И. П. Павлова, вып. 2. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1959: 188.

Бородкин Ю. С. Фармакол. и токсикология, 1964, **27**, 5: 515.

Бородкин Ю. С. Материалы 1-й Прибалтийск. конф. центральных н.-и. лабораторий мед. ин-тов и факультетов. Каунас, 1965: 50.

Бураков Н. С., Хананашвили М. М. Фармакол. и токсикология, 1965, **28**, 4: 387.

Буров Ю. В. Фармакол. и токсикология, 1965, **28**, 4: 389.

Буров Ю. В. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1970, **69**, 5: 66.

Буров Ю. В., Раевский К. С. Фармакол. и токсикология, 1968, **31**, 4: 387.

Буторин В. И. В сб. «Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность». Л., 1963: 3.

Вальдман А. В. Фармакол. и токсикология, 1957, **20**, 6: 3.

Вальдман А. В. Ж. высш. нервн. деят., 1962, **12**, 6: 1064.

Вальдман А. В. В сб. «Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи». Л., 1963: 9.

Вахинг В. А., Алликметс Л. Х. Физиол. ж., 1970, **56**, 1: 38.

Вейн А. М., Каменецкая Б. И. Ж. невропатол. и психиатрии, 1968, **68**, 6: 843.

Винник Р. Л. Тр. Ин-та высш. нервн. деят., серия физиол., 1960, 5: 207.

Винницкий И. М., Абуладзе Г. В. В сб. «Память и следовые процессы». Пущино-на-Оке, 1970: 21.

Виноградов Н. В. Тез. докл. 7-го совещ. по пробл. высш. нервн. деят., посвящ. памяти акад. И. П. Павлова, 1940.

Виноградов Н. В. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1948, **14**: 104.

Виноградов В. В., Крылов С. С., Снегирев Е. А., Сысоева А. Ф., Хасабова В. А. Фармакол. и токсикология, 1967, **30**, 2: 131.

Виноградова О. С. Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологические механизмы. М., Изд-во АПН РСФСР, 1961.

Виноградова В. М. Докл. АН СССР, 1967, **175**, 2: 491.

Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. В сб. «Итоги науки». Серия биол. Фармакология. Химиотерапевтические средства. Токсикология. М., 1968: 38.
Воеводина О. Н. Фармакол. и токсикология, 1961, 24, 2: 131.
Воеводина О. Н., Гаврилова Л. И., Данилов И. В. и др. Тез. докл. 9-го съезда Всес. об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов. М.—Минск, 1959, 1: 134.
Волкова И. Н. В сб. «О физиологической роли медиаторов». Казань, 1959, вып. 7: 5.
Волкова В. Д. Тр. Ин-та эксперим. мед. АМН СССР за 1960. Л., 1961: 104.
Воробьева Т. М. В сб. «Головной мозг и регуляция функций». Киев, Изд-во АН УССР, 1963 : 101.
Воронин Л. Г., Данилова Р. А., Калюжная Р. И., Тонгур В. С. Ж. высш. нервн. деят., 1967, 17, 3: 553.
Воронин Л. Г., Калюжный Л. В., Некрасова Л. И. Ж. высш. нервн. деят., 1966, 16, 6: 1064.
Воронин Л. Г., Тушмалова Н. А., Данилова Р. А., Казеннова И. И. Конф., посвящ. пробл. памяти. Пущино-на-Оке, 1966: 15.
Воронин Л. Г., Тушмалова Н. А, Казеннова И. И. Ж. высш. нервн. деят., 1968, 18, 1: 3.
Воронин Л. Г., Ширкова Г. И. Рефераты н.-и. работ, мед.-биол. науки. Изд-во АМН СССР, 1949, 7: 147.
Воронина М. Л., Тушмалова Н. А. Ж. высш. нервн. деят., 1963, 13, 6: 1071.
Высоцкая Н. Б., Шаров П. Л., Шугина Т. М. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1968, 66, 10: 54.
Гаврилова Л. Н. В сб. «Влияние аминазина на центральную нервную систему». Л., 1958: 9.
Гальперин С. И. Материалы Всес. съезда физиол., биохим. и фармакол. М.—Л., 1934: 61.
Гальперин С. И. Ж. высш. нервн. деят., 1952, 2, 2: 244.
Гвишиани Г. Ж. высш. нервн. деят., 1959, 9, 2: 277.
Гедеванишвили Д. М., Гопадзе И. И., Вепхадзе Р. Л. В сб. «Материалы 1-й научной конференции, посвященной проблемам физиологии, морфологии и клинике ретикулярной формации головного мозга». М., Медгиз, 1960: 35.
Гейнисман Ю. А. Ж. невропатол. и психиатрии, 1962, 62: 190.
Гилев А. П. Изв. СО АН СССР, серия биол., 1969, вып. 2, 10: 135.
Глушко Л. Ф., Гилев А. П. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1969, 68, 11: 47.
Голиков С. Н., Разумова М. А., Селиванова А. Т. Фармакол. и токсикология, 1968, 31, 2: 145.
Голиков С. Н., Розенгарт В. И. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. Л., «Медицина», 1964.
Гольденберг М. А. В сб. «Воспроизведение некоторых симптомов атропинового „психоза" у животных». Новосибирск, 1957: 7.
Гонтарь А. И. Ж. высш. нервн. деят., 1964, 14, 3: 512.
Гонтарь А. И. Ж. высш. нервн. деят., 1965, 15, 4: 661.
Гопадзе И. И. В сб. «Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР». Л., «Медицина», 1964: 369.
Гороян Г. П., Калюжный Л. В. Ж. высш. нервн. деят., 1969, 19: 543.
Григорян Г. Е. Докл. АН АрмССР, 1961, 32, 3: 163.
Громова Е. А. Серотонин и его роль в организме. М., «Медицина», 1966.

Громова Е. А. В сб. «Память и следовые процессы». Пущино-на-Оке, 1970: 46.
Данилов И. В. Ежегодник Ин-та эксперим. мед. АМН СССР за 1958 г. Л., 1959: 25.
Данилова Р. А., Иванова Л. И., Тушмалова Н. А. Ж. высш. нервн. деят., 1968, 18, 2: 350.
Денисенко П. П. 19-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл., ч. I. Л., 1960: 113.
Денисенко П. П. Физиол. ж., 1961а, 47, 2: 160.
Денисенко П. П. Ж. высш. нервн. деят., 1961б, 11, 4: 730.
Денисенко П. П. Центральные холинолитики. Фармакология и клиническое применение. Л., «Медицина», 1965.
Денисова А. С. Докл. АН СССР, 1962, 142, 3: 725.
Денисова А. С. Ж. высш. нервн. деят., 1964, 14, 1: 40.
Дергачев В. В. В сб. «Фармакология. Химиотерапевтические средства. Токсикология. Хеморецепция». М., 1969: 168.
Дергачев В. В., Кругликов Р. И., Меерсон Ф. З. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1967, 64, 10: 10.
Джагаров М. А. Советская психоневрология, 1935, 2: 53.
Дзидзишвили Н. Н. В сб. «Гагрские беседы». М., «Наука», 1968, 5: 291.
Дмитриев Л. И. В сб. «Вопросы высшей нервной деятельности применительно к задачам клиники». М., 1965: 62.
Дмитриева А. С., Кочигина А. М. Успехи соврем. биол., 1955, 40, 1 (4): 31.
Елисеева А. Г. В сб. «Исследование адаптивного поведения и высшей нервной деятельности». Новосибирск, 1967: 52.
Елисеева А. Г. В сб. «Физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса». М., «Наука», 1968: 233.
Жеребченко П. Т., Головинская Е. С., Костяновский Р. Г. и др. Ж. общ. биол., 1960, 21: 157.
Журавлев И. Н. III совещ. по физиол. пробл. Тез. докл., 1938: 42.
Завадский М. В. Тр. об-ва русск. врачей в СПб., 1908: 94.
Закиров У. Б. Фармакол. и токсикология, 1961, 24, 3: 271.
Залманзон А. Н. Тр. III Всес. съезда физиологов. Л., 1928: 55.
Западнюк В. И. Фармакол. и токсикология, 1955, 18, 3: 9.
Захарова Н. Н. В сб. «Вопросы высшей нервной деятельности приме-
нительно к задачам клиники». М., 1965: 79.
Зевальд Л. О. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1938, 8: 369.
Зеймаль Э. В., Сатрапинский Ю. Ф. Фармакол. и токсикология, 1966, 29, 3: 281.
Зимкин Н. В. Русск. физиол. ж., 1926, 9, вып. 1: 176.
Изергина А. Г. Рефераты н.-и. работ, мед.-биол. науки. Изд-во АМН СССР, 1949, 7:121.
Ильюченок Р. Ю. Ж. невропатол. и психиатрии, 1959, 59, вып. 8: 972.
Ильюченок Р. Ю. Нейро-гуморальные механизмы ретикулярной фор-
мации ствола мозга. М., «Наука», 1965.
Ильюченок Р. Ю. Фармакол. и токсикология, 1970, 33, 2: 237.
Ильюченок Р. Ю., Банников Г. Н. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1968, 66, 12: 55.
Ильюченок Р. Ю., Гилинский М. А. Фармакол. и токсикология, 1969, 32, 5: 525.
Ильюченок Р. Ю., Гилинский М. А. Конструкция и медиаторы
ретикуло-корковых связей. Л., «Наука», 1970.
Ильюченок Р. Ю., Елисеева А. Г. XVIII Междунар. психол.

конгр. Симп. 20. Биологические основы следов памяти. М., «Наука», 1966: 59.
Ильюченок Р. Ю., Елисеева А. Г. Ж. высш. нервн. деят., 1967, 17, 2: 330.
Ильюченок Р. Ю., Зиневич В. С. Ж. высш. нервн. деят., 1969, 19, 3: 480.
Ильюченок Р. Ю., Зиневич В. С., Лоскутова Л. В. Фармакол. и токсикология, 1969, 32, 1: 3.
Ильюченок Р. Ю., Пастухов Ю. Ф. Физиол. ж., 1968, 54, 2: 133.
Ильюченок Р. Ю., Чаплыгина Л. Р. Ж. высш. нервн. деят., 1970, 20, 1: 176.
Иорданис К. А., Кучина Е. В. В сб. «Вопросы экспериментальной патологии». М., 1959: 96.
Каган Ю. С. Ж. высш. нервн. деят., 1962, 12, 3: 530.
Калинина М. К. Ж. высш. нервн. деят., 1962, 12, 3: 555.
Калюжный Л. В. Ж. высш. нервн. деят., 1962, 12, 2: 318.
Калюжный Л. В. Успехи соврем. биол., 1964, 57, 2: 232.
Калюжный Л. В., Захарова И. Н. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1966, 61, 1: 58.
Калюжный Л. В., Котляр Б. И. Ж. высш. нервн. деят., 1966, 16, 5: 852.
Каминский С. Д., Майоров Ф. П. Бюлл. ВИЭМ, 1935, 9-10: 14.
Каминский С. Д., Савчук В. И. Ж. невропатол. и психиатрии, 1956, 56, 2: 104.
Кассиль Г. Н. В сб. «Совр. пробл. физиол. и патол. нервн. системы». М., «Медицина», 1965: 358.
Клещов С. В. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1938, 8: 182.
Козлов Ю. Г. Ж. высш. нервн. деят., 1958, 8, 6: 904.
Комиссаров И. В., Талалаенко А. Н. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1970, 70, 9: 42.
Копейкина Л. П., Шматько Ф. Т. Тез. докл. 13-й студ. конф. Ставропольского мед. ин-та. Ставрополь, 1955: 9.
Костенко Н. Д. Ж. высш. нервн. деят., 1968, 18, 4: 621.
Котляревский Л. И. Рефераты н.-и. работ за 1946 г., АМН СССР, отд. мед.-биол. наук, 1947, 1: 76.
Красногорский Н. И. Развитие учения о физиологической деятельности мозга у детей. М.—Л., Медгиз, 1935.
Крейндлер А. В сб. «Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности». Изд-во АН СССР, 1962: 263.
Кривицкая Г. Н., Меринг Т. А. Ж. высш. нервн. деят., 1966, 16, 4: 648.
Кругликов Р. И. Ж. высш. нервн. деят., 1969а, 19, 4: 710.
Кругликов Р. И. Докл. АН СССР, 1969б, 189, 3: 682.
Кругликов Р. И. В сб. «Память и следовые процессы». Пущино-на-Оке, 1970: 95.
Кругликов Р. И., Мыслободский М. С., Эзрохи В. Л. Судорожная активность. М., «Наука», 1970: 147.
Крылов С. С. Тез. докл. науч. конф., посвящ. 30-летию со дня смерти Н. П. Кравкова. Рязань, 1954: 22.
Крылов С. С. Физиол. ж., 1955, 41, 4: 575.
Крылов О. А. Ж. высш. нервн. деят., 1960, 10, 3: 443.
Крылов С. С., Виноградов В. В., Кальнинг С. А., Снегирев Е. А. Ж. высш. нервн. деят., 1970, 20, 3: 541.
Крылов О. А., Данилова Р. А., Тонгур В. С. Конф., посвящ. пробл. памяти. Пущино-на-Оке, 1966: 35.

Крылов О. А., Тонгур В. С., Данилова Р. А. Успехи соврем. биол., 1965, 60, 3: 336.
Кузнец Е. И., Шашков В. С., Тер-Вартанян Л. С. Докл. АН СССР, 1961, 136, 6: 1231.
Кузьменко Г. Н. Уч. зап. Ленингр. гос. пед. ин-та им. Герцена, 1938, 9, 4: 215.
Кузьмицкий Б. Б. Материалы X Всес. конф. фармакологов. Волгоград, 1962: 180.
Купалов П. С. В сб. «Влияние аминазина на центральную нервную систему». Л., 1958: 15.
Купалов П. С., Селиванова А. Т. В сб. «Проблемы физиол. и патол. высш. нервн. деят.». Л., «Медицина», 1966: 132.
Кучеренко Т. М. Материалы VIII Всес. конф. фармакол. Тез. докл. Тбилиси, 1960: 81.
Кучеренко Т. М. Ж. высш. нервн. деят., 1961, 11, 6: 1052.
Лагутина Н. И., Ларичева К. А., Мильштейн Г. И., Норкина Л. Н. Ж. высш. нервн. деят., 1963, 13, 4: 637.
Лапин И. П., Хаунина Р. А., Азбекьян С. Т., Киселев И. П. и др. Тр. Ленингр. н.-и. психоневрол. ин-та, 1969, 52: 393.
Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. и психиатрии, 1962, 62, 2: 183.
Латаш Л. П. Гипоталамус, приспособительная активность и электроэнцефалограмма. М., «Наука», 1968.
Левин С. Л. Физиол. ж., 1935, 19, 4: 804.
Левтова Ф. А. Тр. Ленинград. н.-и. психоневрол. ин-та, 1966, 34: 105.
Ленкевич И. О., Сюв Бин, Вальдман А. В., Шумилина А. Н. Физиол. ж., 1959, 45, 10: 1176.
Линдберг А. А. Докл. АН СССР, 1935, 1, 6: 400.
Линючев М. Н., Лукомская Н. Я., Саватеев Н. В. IX Всес. съезд физиологов, биохимиков и фармакологов. М., Изд-во АН СССР, 1959, 1: 275.
Локтионов С. И. В сб. «Токсикология и фармакология ядохимикатов, применяемых в сельском хозяйстве». Минск, 1961: 52.
Лукомская Н. Я. В сб. «Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ». Л., 1957.
Любимов В. И. Фармакол. и токсикология, 1965, 28, 4: 399.
Майоров Ф. П. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1933, 5: 133.
Макокина С. М. Науч. конф. по вопросам экспериментальной патофизиологии и терапии высшей нервной деятельности животных. Ин-т ВНД АН СССР. М., 1957: 71.
Машковский М. Д. Ж. невропатол. и психиатрии, 1956, 56, 2: 31.
Машковский М. Д. Пленум Правления Всес. фармакол. об-ва, посвященный 100-летию со дня рождения В. И. Ленина. Тез. докл. Ереван, 1969: 8.
Машковский М. Д., Зайцева К. А. Фармакол. и токсикология, 1962, 25, 1: 32.
Машковский М. Д., Ильюченок Р. Ю. Ж. невропатол. и психиатрии, 1961, 61, 2: 166.
Машковский М. Д., Ильюченок Р. Ю., Островская Р. У. Ж. невропатол. и психиатрии, 1962, 62, вып. 2: 178.
Машковский М. Д., Полежаева А. И. Фармакол. и токсикология, 1969, 32, 6: 656.
Машковский М. Д., Рощина Л. Д. Фармакол. и токсикология, 1969, 32, 1: 16.
Машковский М. Д., Трубицина Т. К. Ж. невропатол. и психиатрии, 1963, 63, 1: 72.

Мегун Г. В. Бодрствующий мозг. М., «Мир», 1965.
Меерсон Ф. З. Пластическое обеспечение функций организма. М., «Наука», 1967.
Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И. Ж. высш. нервн. деят., 1966, 16, 2: 274.
Мехедова А. Я. Тр. Ин-та высшей нервной деятельности, серия физиол. М., Изд-во АН СССР, 1960, 5: 231.
Мехедова А. Я. Ж. невропатол. и психиатрии, 1964, 64, 5: 771.
Мехедова А. Я. Ж. высш. нервн. деят., 1968, 18, 5: 807.
Миллер Н. Е. Ж. высш. нервн. деят., 1968, 18, 2: 249.
Мильштейн Г. И. Ж. эволюционной биохимии и физиологии, 1968, 4, 5: 443.
Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. Л., «Наука», 1970.
Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В., Фруентов Н. К., Яковлев В. А. Антихолинэстеразные вещества. Рук-во по фармакологии. Л., Медгиз, 1961: 205.
Михельсон М. Я., Рожкова Е. К., Саватеев Н. В. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1954, 37, 2: 7.
Михельсон М. Я., Саватеев Н. В., Рожкова Е. К., Лукомская Н. И. В сб. «Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ». Л., 1957: 25.
Михельсон М. Я., Щелкунов Е. Л. В сб. «Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность». Л., 1963: 43.
Мицкене В. Р., Мицкис А. М. Физиол. ж., 1965, 51: 544.
Мнухина Р. С., Самойлова Л. А. Докл. АН СССР, 1970, 191, 1: 253.
Могилевский А. Я. В сб. «Физиология и патофизиология гипоталамуса». М., «Наука», 1966: 104.
Муравьева Н. П. Ж. невропатол. и психиатрии, 1960, 60, 2: 194.
Наметкина А. М. Тр. Ин-та высш. нервн. деят., серия физиол. М., Изд-во АН СССР, 1955, 1.
Наумов С. Ф. XIII совещ. по физиол. пробл., тез. докл. Л., 1948: 70.
Невельчук В. В. Фармакол. и токсикология, 1962, 25, 1: 16.
Никифоровский П. М. Тр. об-ва русск. врачей в СПб., 1910: 64.
Новикова А. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1940, 9, 1: 34.
Ноздрачев А. Д. Успехи соврем. биол., 1962, 54, 2: 129.
Норкина Л. Н., Стрелков Р. Б. Фармакол. и токсикология, 1970, 32, 5: 521.
Нужина А. М. Тр. Ин-та высш. нервн. деят., серия физиол. М., Изд-во АН СССР, 1961, 6: 318.
Нуцубидзе М. А. Тр. Ин-та физиол. АН ГрузССР, 1963, 13: 103.
Окуджава В. М. Активность верхушечных дендритов в коре больших полушарий. Тбилиси, Изд-во АН ГрузССР, 1963.
Ониани Т. Н., Абзианидзе Е. В. Сообщ. АН ГрузССР, 1969, 54, 3: 693.
Орджоникидзе Ц. А., Нуцубидзе М. А. Тр. ин-та физиол. АН ГрузССР, 1961, 12: 95.
Павлов И. П. Полн. собр. соч. М.—Л., 1925, 2: 61.
Павлов И. П. Лекции о работе больших полушарий. М.—Л., Госиздат, 1927.
Павлов Б. В. Физиол. ж., 1950, 36, 3: 271.
Павлова А. М. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1938, 8: 445.
Петрова М. К. Арх. биол. наук, 1933, 34, 1-3: 15.
Петрова М. К. Новейшие данные о механизме действия солей брома на высшую нервную деятельность и о терапевтическом применении их на экспериментальных основаниях. М., Изд-во ВИЭМ, 1935: 202.

Петрова М. К. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1937, 7.
Петрова М. К., Усиевич М. А. Материалы Всес. съезда физиол., биохим. и фармакол. М.—Л., 1934: 61.
Попова Э. Н. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1961, 51, 2: 72.
Попова Э. Н. Ж. невропатол. и психиатрии, 1967, 67, 1: 125.
Потапов Л. Д. 19-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл., ч. II. Л., 1960: 68.
Потехин С. Н. Тр. об-ва русск. врачей в СПб., 1911: 234.
Прибыткова Г. Н. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1963, 2: 117.
Раду Е. М. Тез. докл. 5-й науч. конф. Кишиневского мед. ин-та. Кишинев, 1956: 6.
Раппепорт А. Е. Ж. неврапотол. и психиатрии, 1961, 61, 6: 909.
Рожкова Е. К. В сб. «Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ». Л., 1957: 34.
Розенталь И. С. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1933, 5: 167.
Ройтбак А. И. Докл. АН СССР, серия биол., 1969, 187, 5: 1205.
Рощина Л. Ф. Фармакол. и токсикология, 1964, 27, 6: 659.
Рощина Л. Ф. Фармакол. и токсикология, 1965, 28, 3: 394.
Рощина Л. Ф. Фармакол. и токсикология, 1966, 29, 5: 535.
Рощина Л. Ф. Фармакол. и токсикология, 1969, 32, 2: 143.
Рощина Л. Ф., Машковский М. Д. Ж. невропатол. и психиатрии, 1963, 63, 11: 1679.
Русинов В. С., Смирнов Г. Д. Докл. на IV Междунар. электроэнцефалографическом конгрессе. Брюссель. М., Изд-во АН СССР, 1957а: 41.
Русинов В. С., Смирнов Г. Д. Электроэнцефалографическое исследование условных рефлексов у человека. М., Изд-во АН СССР, 1957б.
Рябиновская А. М. Тр. ин-та высш. нервн. деят., серия физиол. М., Изд-во АН СССР, 1956, 2: 193.
Саватеев Н. В. В сб. «Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ». Л., 1957.
Савинская А. П. Ж. невропатол. и психиатрии, 1959, 59, 12: 1462.
Савчук В. И. Ж. невропатол. и психиатрии, 1962, 62, 2: 170.
Самойлова З. Т. Ж. высш. нервн. деят., 1952, 2, 2: 258.
Селиванова А. Т. 18-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл., ч. I. Л., 1958: 131.
Селиванова А. Т. Ж. высш. нервн. деят., 1962, 12, 2: 296.
Селиванова А. Т., Лазуко Н. Н. Фармакол. и токсикология, 1963, 26, 1: 1.
Сергеев Б. В. Фармакол. и токсикология, 1962, 25, 3: 303.
Сибиряков Г. Н. В сб. «Проблемы моделирования психической деятельности». Новосибирск, 1967: 269.
Симонов П. В. Ж. высш. нервн. деят., 1967, 17, 5: 789.
Сихарулидзе А. И. Сообщ. АН ГрузССР. Тбилиси, 1960, 24, 3: 351.
Сихарулидзе А. И. Сообщ. АН ГрузССР, 1961, 26, 1: 95.
Сихарулидзе А. И. Азерб. мед. ж., 1964. 6: 24.
Славутская Л. Я., Довгаль Т. М. Ж. невропатол. и психиатрии, 1969, 69, 4: 599.
Сметанкин Г. Н. Материалы к докл. Поволжской конф. физиол., биохим., фармакол. Куйбышев, 1957: 234.
Сметанников П. Г. Ж. высш. нервн. деят., 1965, 15, 4: 746.
Смирнов Г. Д., Ильюченок Р. Ю. Физиол. ж., 1962. 48, 10: 1141.
Снегирев Е. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1964, 7, 4: 58.
Соколов Е. Н. Восприятие и условный рефлекс. М., Изд-во МГУ, 1958.

Соколов Е. Н. В сб. «Гагрские беседы». Тбилиси, Изд-во АН ГрузССР, 1963, 4: 183.
Соколов Е. Н. В сб. «Ориентировочный рефлекс и проблема рецепции в норме и патологии». М., «Просвещение», 1964: 3.
Соловьев В. Н. Тез. докл. 8-го Всес. съезда физиол., биохим. и фармакол. М., 1955: 574.
Софронов Н. С. 19-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл., ч. II. Л., 1960: 112.
Софронов Н. С. Фармакол. и токсикология, 1964, 27, 2: 131.
Софронов Н. С., Боллондинский В. К. Фармакол. и токсикология, 1968, 31, 2: 131.
Софронов Н. С., Федоров В. К. Ж. высш. нервн. деят., 1959, 9, 2: 296.
Спыну Е. И. Фармакол. и токсикология, 1957а, прил. 49.
Спыну Е. И. В сб. «Химия и применение фосфорорганических соединений». М., Изд-во АН СССР, 1957б: 336.
Стацек Н. К. В сб. «Гигиена и токсикология новых пестицидов и клиника отравлений». М., Медгиз, 1962: 229.
Столяров Г. В. Лекарственные психозы и психомиметические средства. М., «Медицина», 1964.
Супин А. Я. Ж. высш. нервн. деят., 1969, 19, 1: 100.
Таранская А. Д. Влияние некоторых фармакологических веществ на галлюцинации. М., 1954.
Толвинская Л. С. Фармакол. и токсикология, 1965, 28, 1: 17.
Тонгур В. С., Крылов О. А. Конф., посвящ. пробл. памяти. Пущино-на-Оке, 1966: 67.
Трауготт Н. Н., Багров Я. Ю., Балонов Л. Я. и др. Очерки психофармакологии человека. Л., «Наука», 1968.
Трауготт Н. Н., Балонов Л. Я., Кауфман Д. А. Ж. высш. нервн. деят., 1961, 11, 5: 814.
Турсунова С. А. Здравоохр. Тадж., 1964, 6: 48.
Усиевич М. А. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1938, 8: 385.
Фаддеева В. К. Фармакол. и токсикология, 1946, 9, 2: 9.
Фаддеева В. К. Реф. н.-и. работ за 1946 г., АМН СССР, отд. мед.-биол. наук, 1947, 1, 1: 157.
Фаддеева В. К. Ж. высш. нервн. деят., 1951 а, 12: 165.
Фаддеева В. К. Ж. высш. нервн. деят., 1951б, 1, 6: 926.
Фадеева А. А. Физиол. ж., 1948, 34: 325.
Федоров В. К. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1936, 6: 73.
Федоров В. К. Ж. высш. нервн. деят., 1954, 4, 1: 116.
Федорович Г. И. В сб. «Вопросы расстройства мозгового кровообращения и шизофрения». Одесса, 1957: 153.
Хананашвили М. М. Тез. докл. Всес. совещ. по пробл. механизмов фармакол. реакций. Рига, 1957: 123.
Хананашвили М. М. Фармакол. и токсикология, 1960, 23, 4: 295.
Хелми Р. М. Фармакол. и токсикология, 1965, 28, 2: 137.
Хозак Л. Е. Рефераты н.-и. работ за 1946 г., АМН СССР, отд. мед.-биол. наук, 1947, 1: 144.
Хрулева Л. Н. Тез. науч. конф. по вопросам эксперим. патофизиол. и терап. высш. нервн. деят. М., 1957: 103.
Хрулева Л. Н. 18-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл., ч. III. Л., 1958: 181.
Хрулева Л. Н. Тр. Ин-та высш. нервн. деят. АН СССР, сообщ. I, серия физиол., 1959, 3: 151.
Хрулева Л. Н. Тр. Ин-та высш. нервн. деят. АН СССР, серия физиол., 1960, 5.

Хрулева Л. Н. Ж. невропатол. и психиатрии, 1970, 70, 3: 389.
Цобкалло Т. И. В сб. «Влияние психотропных препаратов на высш. нервн. деят.». Л., 1963: 135.
Цобкалло Т. И., Боллондинский В. К. Тез. докл. конф. по фармакол. и клинике транквилизаторов. Л., 1960: 27.
Черкашин А. Н., Азарашвили А. А. В сб. «Память и следовые процессы». Пущино-на-Оке, 1970: 195.
Черкашин А. Н., Шейман И. М. XVIII Междунар. психол. конгр. Симп. 20. Биологические основы следов памяти М., «Наука», 1966а: 52.
Черкашин А. Н., Шейман И. М. Конф., посвящ. пробл. памяти. Пущино-на-Оке, 1966б: 70.
Чугунова С. Н. В сб. «Нервные механизмы двигательной деятельности». М., «Наука», 1966: 417.
Чугунова С. Н. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1968, 65, 2: 52.
Чхартишвили Б. В. Сообщ. АН ГрузССР, 1969, 56, 3: 677.
Шадурский К. С. Сб. науч. тр. Минский мед. ин-т, 1957, 20: 196.
Шадурский К. С. Фармакология как основа терапии. Минск, 1959.
Шаповалов А. И. Клеточные механизмы синаптической передачи. М., «Медицина», 1966.
Шилов П. И., Касалица Ч. Л. Тр. Воен.-мед. акад., 1957, 74: 273.
Шостакович В. В., Голубенко Е. П., Куликова Е. Ф., Погибко Н. И. В сб. «Пробл. клинич. и эксперим. невропатол. и психиатрии». Харьков, 1936: 312.
Шучаев В. А. Фармакол. и токсикология, 1965, 28, 1: 3.
Щелкунов Е. А. Тез. докл. конф. по фармакол. и клинике транквилизаторов. Л., 1960: 28.
Щелкунов Е. Л. Ж. высш. нервн. деят., 1962а, 12, 1: 173.
Щелкунов Е. Л. Ж. высш. нервн. деят., 1962б, 12, 5: 939.
Щелкунов Е. Л. Фармакол. и токсикология, 1964, 27, 5: 628.
Эрнандес-Пеон Р. В сб. «Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности». М., Изд-во АН СССР, 1962: 96.
Яковлева В. В. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1933, 5: 97.
Ярославцева О. П. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 1938, 8: 407.
Abood L. G., Meduna L. J. J. Nervous and Mental Diseases, 1958, 127: 546.
Abt J. P., Essman W. B., Jarvik M. E. Science, 1961, 133: 1477.
Adams H. E., Hoblit P. R., Sutker P. B. Physiol. and Behaviour, 1969, 4: 113.
Ader R., Clink D. W. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1957, 121: 144.
Adey W. R., Bell F. R., Dennis B. J. Neurology, 1962, 12: 591.
Adler M. W. Federat. Proc., 1961, 20: 320.
Agranoff B. W. Persp. in Biol. and Med., 1965, 9: 13.
Agranoff B. W. Scientific American, 1967, 216, 6: 115.
Agranoff B. W., Davis R. E., Brink J. J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1965, 54: 788.
Agranoff B. W., Davis R. E., Brink J. J. Brain Res., 1966, 1: 303.
Ahlqvist R. P. Amer. J. Physiol., 1948, 153: 586.
Albanus L. FOA Reports, 1970, 4: 1.
Albert D. J. Neuropsychologia, 1966, 4: 79.
Allain R. M. Sci. et avenir, 1967, 243: 315.
Alles J. A. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1933, 47: 339.
Allikmets L. H., Delgado J. M. R., Richards S. A. Internat. J. Neuropharmacol., 1968, 7: 185.

Allikmets L. H., Vahing V. A., Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1969, 15: 392.
Alpern H. P. 1968. Цит. по McGauch, 1968a.
Alpern H. P., Kimble D. P. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1967, 63: 168.
Andén N.-E., Carlsson A., Dahlström A., Fuxe K., Hillarp N. A., Larsson K. Life Sci., 1965, 3: 523.
Andén N.-E., Ross B.-E., Werdinius B. Life Sci., 1964, 3: 149.
Anokhina I. P. CINP, VII Congress, Abstracts. Prague, 1970, 1: 7.
Appel S. H. In: Symposium on the role of macromolecules in complex behavior. Manhattan, Kansas, 1964: 5.
Appel S. H. Nature, 1965, 207: 1163.
Aprison M. H. Progress in Brain Res., 1965, 16: 48.
Aprison M. H., Hingtgen J. N. Life Sci., 1966, 5: 1976.
Aprison M. H., Hingtgen J. N. Biological Psychiatry, 1969, 1: 87.
Aprison M. H., Kariya T., Hingtgen J. N., Toru M. J. Neurochem., 1968, 15: 1131.
Archer J. D. Federat. Proc., 1954, 13: 332.
Armitage A. K., Hall G. H., Morrison C. F. Nature, 1968, 217: 331.
Armitage S. G. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1952, 45: 146.
Arnfred T., Randrup A. Acta pharmacol. et toxicol., 1968, 26: 384.
Arnold M. B. Psychol. Revs., 1945, 52: 38.
Arrigo A., Jann G., Tonali P. Arch. internat. pharmacodyn., 1965, 154: 364.
Artusio J. F. J. Amer. Med. Assoc., 1955, 157: 33.
Aston R., Sekino E., Greifenstein F. E. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1962, 4: 393.
Avis H. H., Carlton P. L. Science, 1968, 161: 73.
Axelrod J. In: Clinical chemistry of monoamines. Amsterdam, 1963: 5.
Babich F. R., Jacobson A. L., Bubash S., Jacobson A. Science, 1965a, 149: 656.
Babich F. R., Jacobson A. L., Bubash S. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1965б, 54: 1299.
Bailey C. J., Miller N. E. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1952, 45: 205.
Baker W., Kratky M., Benedict F. Exptl. Neurol. 1965, 12: 136.
Balzano E., Naquet R. Physiol. Behav., 1970, 5: 561.
Bandler R. J. Nature, 1969, 224: 1035.
Bandler R. J., Jr. Brain Res., 1970, 20: 409.
Banks A., Russel R. W. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1967, 64: 262.
Barker D. J. Psychon. Sci., 1966, 4: 314.
Barnhart S. S., Abbott D. W. Psychol. Rep., 1967, 20: 520.
Barondes S. H. Nature, 1965, 205: 18.
Barondes S. H., Cohen H. D. Science, 1966, 151: 954.
Barondes S. H., Cohen H. D. Brain Res., 1967a, 4: 44.
Barondes S. H., Cohen H. D. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1967б, 58: 157.
Barondes S. H., Cohen H. D. Science, 1968a, 160: 556.
Barondes S. H., Cohen H. D. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1968б, 61: 923.
Barondes S. H., Jarvik M. E. J. Neurochem., 1964, 11: 187.
Barratt E. S., Russell G., Greson D., Tupin J. Diseases Nervous System, 1970, 31, 5: 335.
Barry H. III, Buckley J. P. J. Pharmacol. Sci., 1966, 55: 1159.

Barry H. III, Miller N. E. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1962, 55: 201.
Barry H. III, Miller N. E. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1965, 59: 18.
Barry H. III, Wagner S. A., Miller N. E. Psychol. Rep., 1963, 12: 215.
Bartholini G., Blum J. E., Pletscher A. J. Pharmacy and Pharmacol., 1969, 21: 297.
Bättig K. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963.
Bättig K. Pharmac. acta helv., 1964, 39: 427.
Bättig K. Psychopharmacologia, 1969, 15: 19.
Bättig K. Psychopharmacologia, 1970, 18: 68.
Baxter B. L. Life Sci., 1964, 3: 531.
Baxter B. L., Exp. Neurol., 1967, 19: 412.
Baxter B. L. Internat. J. Neuropharmacol., 1968, 7: 47.
Beach G., Kimble D. Science, 1967, 155: 698.
Beaton J. M., Crow T. J. Life Sci., 1969, 8: 1129.
Beaton J. M., Smythies J. R., Beninston F., Morin R. D., Clark L. C. Nature, 1968, 220: 800.
Belleville R. E. Psychopharmacologia, 1964, 5: 95.
Beneš V., Benešová O. Activ. Nerv. Super., 1964, 6: 54.
Beneš V., Benešová O., Dlabač A., Maček K. Activ. Nerv. Super. 1967, 9: 316.
Benešová O. Activ. nerv. super., 1968, 10: 305.
Benevento L. A., Kandel G. L. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1967, 63: 117.
Berger B. D., Stein L. Psychopharmacologia, 1969a, 14: 351.
Bertler A. Acta physiol. scand., 1961, 11: 97.
Bertler A. Proc. 2nd Int. Pharmacol. Meeting. Pergamon Press, 1963: 51.
Bertler A., Falck B., Gottfries C. G., Ljunggren L., Rosengren E. Acta pharmacol. et toxicol., 1964, 21: 283.
Bertler A., Rosengren E. Acta physiol. scand., 1959, 47: 350.
Bertler A., Rosengren E. Pharmacol. Rev., 1966, 18: 769.
Berzewski H., Kanowcki S. Activ. Nerv. Super., 1970, 12: 35.
Bignami G. Proc. Vth internat. Congr. Collegium internat, Neuropsychopharmacologicum, Amsterdam, Excerpta Medica, Ser. 129, 1967: 819.
Bignami G., Carro-Chiampi G., Albert M. Physiol. and Behavior, 1968, 3: 487.
Bignami G., Gatti G. L. Excerpta Med. Internat. Congr. Ser. 118, 1966: 93.
Bignami G., Gatti G. L. Excerpta Med. Internat. Congr. Ser. 181, 1968: 40.
Bignami G., Robustelli F., Janku I., Bovet D. Compt. rend. Acad. sci., 1965, 260: 4273.
Bilikiewicz T., Galusko P. Csl. Psychiat., 1964, 60: 361.
Bindra D. Psychol. Rep., 1962, 11: 307.
Bindra D., Nyman K., Wise J. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1965, 60: 223.
Birk L., Newton J. O., Conté L. R., Reyer F. L.. Gantt W. H. In: Recent advances in biol. psychol. N.-Y., 1961: 140.
Biro S., Béla A., Fovenly S, Szekly S. Acta physiol. Acad. scient. hung., 1960, 17: 15.
Biscoe T. J, Straughan D. W. J. Physiol. (Engl.), 1966, 183: 341.

Bishop P. O., Field G., Hennessy B. L., Smith J. R. J. Neurophysiol., 1958, 21: 529.
Bivens L. W., Ray O. S. Excerpta Med. Internat. Congr. Ser. 129, 1966: 1030.
Bivens L. W., Ray O. S. Arch. internat. pharmacodyn., 1968, 172: 380.
Bloch V., Denti A., Schmaltz G. J. Physiol. (France), 1966, 58: 469.
Bloch V., Deweer B. Compt. rend. Acad. sci., 1968, D266: 384.
Blozowski M., Jacob J. Arch. internat. pharmacodyn., 1960, 124: 422.
Blum K., Geller I. Federat. Proc., 1969, 28: 794.
Boakes R. J., Bradley P. B., Briggs I., Dray A. CINP, VII Congress, Abstracts. Prague, 1970, 1: 48.
Boff E. Heise G. A. Federat. Proc. Fed. Am. Sosc. Exp. Biol. 1963, 22: 510.
Bogdanski D. F., Weissbach H., Udenfriend S. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1958, 122: 182.
Bohdanecký Z., Jarvik M. E. Internat. J. Neuropharmacol., 1967a, 6: 217.
Bohdanecký Z., Jarvik M. E. Arch. internat. pharmacodyn., 1967б, 170: 58.
Bohdanecký Z., Jarvik M. E., Carley J. K. Psychopharmacologia, 1967, 11: 293.
Boissier J.-R., Simon P. Thérapie, 1964, 19: 571.
Boissier J.-R., Simon P. Thérapie, 1968, 23: 1267.
Boissier J.-R., Simon P., Aron C. Europ. J. Pharmacol., 1968, 4: 145.
Boissier J. R., Simon P., Iwoff J. M. J. Pharmacy and Pharmacol., 1966, 18: 687.
Boissier J. R., Simon P., Tillement J. P. Privat de Garilhe M. Thérapie, 1965, 20: 731.
Boitano J. J., Boitano J. C. Psychon Sci., 1967, 9: 295.
Booth D. A. Psychol. Bull., 1967, 68: 149.
Borella L. E., Paquette R., Herr F. Canad. J. Physiol. and Pharmacol. 1969, 47: 841.
Boren J. J. Psychopharmacologia. 1961a, 2: 416.
Boren J. J. Federat. Proc., 1961б, 20: 394.
Boren J. J., Navarro A. P. J. Exptl., Analysis Behav., 1959, 2: 107.
Bovard E. W. Persp. in Biol. Med., 1962, 6: 116.
Bovet D. In: Tobacco Alkaloids and related Compounds. Oxford, Pergamon Press, 1965: 125.
Bovet D., Amorico L. Compt. rend. Acad. sci., 1963, 256: 3901.
Bovet D., Bovet-Nitti F., Oliverio A. Psychopharmacologia 1966a, 10: 1.
Bovet D., Bovet-Nitti F., Oliverio A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 142: 261.
Bovet D., Bovet-Nitti F., Oliverio A. IV Internat. Congr. Pharmacol. Abstracts, 1969: 286.
Bovet D., Gatti G. L. In: Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention. Pergamon Press, 1965, 1: 75.
Bovet D., McGaugh J. L., Oliverio A. Life Sci., 1966б, 5: 1309.
Bovet D., Oliverio A. J. Psychol., 1967, 65: 45.
Bovet D., Robustelli F., Bignami G. Compt. rend. Acad. sci., 1965, D260: 4641.
Bovet-Nitti F, Bovet D. Compt. rend Acad. sci., 1966, D262: 316.

Bradley P. B. In: Animal behaviour and drugs action. Ciba Foundation symposium, Ld., Churchill, 1964: 338.
Bradley P. B., Elkes J. Brain, 1957, 80: 77.
Bradley P. B., Key B. J. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1958, 10: 97.
Bradley P. B., Nicholson A. N. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1962, 14: 824.
Bradley P. B., Wolstencroft J. H. Brit. Med. Bull., 1965, 21: 15.
Bradley P. B., Wolstencroft J. H., Hösli L., Avanzino G. L. Nature, 1966, 212: 1425.
Brady J. V. Science, 1956a, 123: 1033.
Brady J. V. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1956б, 64: 623.
Brady J. V. In. Neuro-psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, 1959, 1: 275.
Breda J. B., Carlini E. A., Sader N. F. A. Brit. J. Pharmacol., 1969, 37: 79.
Breen R. A., McGaugh J. L. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1961, 54: 498.
Bremer F. In: The nature of Sleep. Ciba Foundation symposium, Ld., Churchill, 1961: 30.
Brimblescombe R. W. In. Neuro-psychopharmacology Elsevier, Amsterdam, 1965, 4: 333.
Brink J. J., Davis R. E., Agranoff B. W. J. Neurochem., 1966, 13: 889.
Brodie B. B., Costa E. Psychopharmacol. Serv. Cent. Bull., 1962, 2: 1.
Brodie B. B., Shore P. A. Amer. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66: 631.
Brody J. F. Psychopharmacologia, 1970, 17: 14.
Brown A., Feldman R. S., Moore J. W. J. Compar. and Physiol., Psychol., 1968, 66: 211.
Brown B. B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 142: 190.
Brown H. Psychol. Res., 1966a, 16: 441.
Brown H. Psychol. Res., 1966б, 16: 173.
Brown H., Bass W. C. Psychopharmacologia, 1967, 11: 143.
Brown M. L., Gershon S., Lang W. J., Korol B. Arch. internat. pharmacodyn., 1966, 160: 407.
Brunaud M., Siou G. In: Neuro-psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, 1959, 1: 282.
Brush F. R., Davenport J. W., Polidora V. J. Psychon. Sci., 1966, 4: 183.
Bueno O. F. A., Masur J., Breda J. B., Carlini E. A. Acta physiol. latinoamer., 1969, 19: 181.
Bunney W. E., Davis J. M. Arch. gen. Psychiat., 1965, 13: 483.
Bureš J. Proc. Vth Internat. congr. of the collegium internationale neuropsychopharmacologicum. 1966: 383.
Bureš J. Progress in Brain Res., Anticholinergie drugs, 1968, 28: 61.
Bureš J., Burešová O. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1963, 56: 268.
Bureš J., Burešová O., Bohdanecký Z., Weiss T. In: Animal behaviour and drugs action. Ciba Foundation symposium. Ld., Churchill, 1964: 134.

Bureš J., Burešová O., Weiss T., Fifkova E., Bohdaneč-ký Z. In: Physiologie de l'hippocampe. Colloques internationaux du centre national de la recherche scientifique, 1962, 107: 241.
Burešovà O., Bureš J., Bohdanecký, Z., Weiss T. Psychopharmacologia, 1964, 5: 255.
Burešová O., Bohdanecký Z., Bureš J., Weiss T. In: Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention. Pergamon Press, 1965: 351.
Burn T. H. Proc. Roy. Soc. Med., 1954, 47: 617.
Burns J. T., House R. F., Frensch F. C., Miller J. G. Science, 1967, 155: 849.
Butcher L. L., Andén N.-E. Europ. J. pharmacol., 1969, 6: 255.
Butcher L. L., Engel J. J. Pharmacy and Pharmacol., 1969, 21: 61.
Byrne W. L., Samuel D., Bennett E. L. et. al. Science, 1966, 153: 658.
Calhoun W. H., Smith A. A. Psychopharmacologia, 1968, 13: 201.
Callaway E., Band R. I. Arch. Neurol. and Psychiatry, 1958, 79: 91.
Cameron D. E. Amer .J. Psychiatry, 1958; 114: 943.
Cameron D. E. Science, 1967, 157: 958.
Cameron D. E., Solyom L. Geriatrics, 1961, 16: 74.
Cameron D. E., Sved S., Solyom L., Wainrib B., Barik H. Amer. J. Psychiatry, 1963, 120: 320.
Cannizzaro G., Gianguzza M., Palazzoadriano M. Arch. sci. biol., 1969, 53: 47.
Cardo B. J. physiol. (France), 1961, 53: 1.
Carlini G. R. S., Carlini E. A. Med. et pharmacol. exptl., 1965, 12: 21.
Carlisle H. J. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1964, 58, 1: 47.
Carlisle H. J. Reynolds R. W. Amer. J. Physiol., 1961, 201: 965.
Carlson K. R. Psychon. Sci., 1966, 4: 173.
Carlsson A. Pharmacol., Revs., 1966, 18: 541.
Carlsson A. Neurosci. Res. Progr., 1967, 5: 59.
Carlsson A., Córrodi H., Fuxe K., Hökfelt T. Europ. J. Pharmacol., 1969, 5.
Carlsson A., Fuxe K., Hamberger B., Lindqvist M. Acta physiol. scand, 1966, 67: 481.
Carlsson A., Lindqvist M. Europ. J. Pharmacol. 1967, 2: 187.
Carlsson A., Lindqvist M., Fuxe K., Hokfelt T. J. Pharmacy and Pharmacol. 19666, 18: 60.
Carlsson A., Lindqvist M., Magnusson T. Nature, 1957, 180: 1200.
Carlsson A., Lindqvist M., Magnusson T. In: Adrenergic mechanisms. Ciba Foundation symposium. L. Churchill, 1960: 432.
Carlsson A., Waldeck B. J. Pharmacy and Pharmacol., 1966, 18: 252.
Carlton P. L. Pharmacologist, 1961, 3: 60.
Carlton P. L. Psychol. Revs., 1963, 70: 19.
Carlton P. L. Brain Chem. Behaviour Res. Project Newsletter, 1964, 9: 2.
Carlton P. L. Psychon. Sci., 1966, 5: 347.
Carlton P. L, Vogel J. R. Psychon. Sci., 1965, 3: 261.
Carson R. S. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1967, 50: 125.
Case T. J., Funderburk W. H. Trans. Amer. Neurol. Ass., 1947, 72: 195.

Caul W. F. Psychopharmacologia, 1967, 11: 414.
Cesari G., Bertacchini P. A. Bull. Soc. ital. biol. sperim., 1966, 42: 1594.
Chalmers R. K., Erickson C. K. Psychopharmacologia, 1964, 5: 31.
Chamberlain T. J., Rothschild G. U., Gerard R. W. Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 1963, 49: 918.
Chapouthier G., Ungerer A. Compt. rend. Acad. sci., 1968, D267: 769.
Chatfield P. O., Purpura D. P. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1954, 6: 287.
Chen G., Bohner B., Bratton A. G. Arch. internat. pharmacodyn., 1963, 142: 30.
Cherkin A., Lee-Teng E. Federat. Proc., 1965, 24: 328.
Chernov H. I., Beatti C. W., Bernard P. S. Pharmacologist, 1967, 9: 224.
Chi C. C. Psychopharmacologia, 1965, 7: 115.
Chin I. H., Killam K. F. Psychopharmacologia, 1965, 8: 41.
Chittal S. M., Sheth U. K. Arch. internat. pharmacodyn., 1963, 144: 471.
Chorover S. L. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1961, 54: 649.
Chow-Kao-Liang, John E. R. Science, 1958, 128: 781.
Christmas A. J., Maxwell D. R. Neuropharmacology, 1970, 9: 17.
Clark F. C. J. Exp. Analysis Behav., 1969a, 12: 977.
Clark F. C. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1969б, 166: 179.
Cochin J., Axelrod J. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1959, 125: 105.
Cohen H. D., Barondes S. H. Psychopharmacologia, 1966a, 8: 375.
Cohen H. D., Barondes S. H. J. Neurochem., 1966б, 13: 207.
Cohen H. D., Barondes S. H. Science, 1967, 157: 333.
Cohen H. D., Barondes S. H. Nature, 1968a, 218: 271.
Cohen H. D., Barondes S. H. Comm. Behav. Biol., 1968б, 1: 337.
Cohen H. D., Ervin F., Barondes S. H. Science, 1966, 154: 1557.
Cohen M. Arch. internat. pharmacodyn., 1967, 169: 412.
Cole H. F., Wolf H. H. Psychopharmacologia, 1966, 8: 389.
Cole S. O. Psychol. Rep., 1966, 19, 1: 41.
Cole S. O. Psychological Bull., 1967, 68, 2: 81.
Collins J., D' Amato M. R. Psychon. Sci., 1968, 12: 115.
Collins R. L., Ordy J. M., Samorajski T. Nature, 1966, 209: 785.
Cook J. D., Schanberg S. M. Biochem. Pharmacol., 1970, 19: 1165.
Cook L. In: Animal Behavior and Drug Action. Ciba Foundation symposium. London, Churchill, 1964: 23.
Cook L., Catania A. C. Federat. Proc., 1964, 23: 818.
Cook L., Davidson A. B. In: Recent Advances in Learning and Retention, Roma, 1968: 173.
Cook L., Davidson A. B., Davis D. J., Green H., Fellows E. J. Science, 1963, 141: 268.
Cook L., Kelleher R. T. Neuro-psychopharmacology. Amsterdam. 1961, 2: 78.
Cook L., Kelleher R. T. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96: 315.
Cook L., Weidley E. F. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66: 740.
Cook L., Weidley E. F. Federat. Proc., 1960, 19: 22.
Cook L., Weidley E. F., Morris R. H., Mattis P. A. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1955, 113: 11.
Coons E. E., Quarterman D. Physiol. and Behavior., 1970, 5: 687.
Cooper R. M., Krass M. Psychopharmacologia, 1963, 4: 472.

Coppen A., Shaw D. M., Farrell M. B. Lancet, 1963, 1: 79.
Corley K. C., Hoff C. Federat. Proc., 1969, 28: 512.
Corning W. C., John E. R. Science, 1961, 134: 1363.
Corrodi H., Fuxe K., Schou M. Life Sci., 1969, 8: 643.
Corson S. A., O'Leary Corson E., England S. J. M. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963: 245.
Corson S. A., Enesco H. E. Psychon. Sci., 1966, 5: 217.
Coscina D. V., Lash L. 1967. Paper read at East. Psychol. Assoc., Boston, 1967.
Costa E., Gessa G. L., Hirsch C., Kuntzman R., Brodie B. B. Ann N. Y. Acad. Sci., 1962, 96: 118.
Courvoisier S., Ducrot R., Fournel J., Joulou L., Leau O. Compt. rend. Soc. biol., 1958, 152: 1371.
Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky M., Koetschet P. Arch. internat. pharmacodyn., 1953, 92: 305.
Cox T. Psychopharmacologia, 1970, 17: 83.
Crawford J. M., Curtis D. R. J. Physiol. (Engl.), 1966, 186: 121.
Creaser E. H. Biochem. J., 1956, 64: 539.
Creutzfeldt O. D., Jung R. In: The Nature of Sleep, Ciba Foundation symposium, London, Churchill, 1961: 131.
Creutzfeldt O. D., Lux H. D., Watanabe S. In: The Thalamus. Columbia Univ. Press, N. Y., 1966: 209.
Crismon C. Psychopharmacol. Bull., 1967, 4: 1.
Cronheim G. E., Gourzis J. T. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1960, 130: 444.
Crossland J., Slater P. Brit. J. Pharmacol., 1968, 33: 42.
Crow L. T. Physiol. and Behavior, 1966, 1: 89.
Curtis D. R., Davis R. Britt. J. Pharmacol., 1962, 18: 217.
Cyert L. A., Moyer K. E., Chapman J. A. Psychon. Sci., 1967, 7: 9.
Dahlström A., Fuxe K. Acta physiol. scand., 1964, 62: 232.
Daly H. B. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1968, 66: 579.
Daniels D. Psychon. Sci., 1967, 7: 5.
Das N. N., Dasgupta S. R., Werner G. Arch. internat. pharmacodyn., 1954, 99: 451.
Davis J. D., Miller N. E. Science, 1963, 141: 1286.
Davis R. E., Agranoff B. W. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1966, 55: 555.
Davis W. M., Capehart J., Llewellin W. L. Psychopharmacologia, 1961, 2: 268.
De Boor W. Pharmakopsychologie und psychopathologie (Berl.), 1956.
De Robertis E. D. P., Nowinski W. W., Saez F. A. Cell Biology. F. B. Saunders Company. Phyladelphia — London, 1965.
Delgado J. M. K. In: Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention. Pergamon Press, 1965, 1: 133.
Delgado J. M. R., DeFeudis F. V. Exptl. Neurol., 1969, 25: 255.
Delorme F., Froment J. L., Jouvet M. Compt. rend. Soc. biol., 1966, 160: 2347.
Delorme F., Jeannerod M., Jouvet M. Compt. rend. Soc. biol., 1965, 159: 900.
Del Rio J., Fuentes J. A. Europ. J. Pharmacol., 1969, 8: 73.
Denti A., McGaugh J. L., Landfield P. W., Shinkman P. G. Physiol. and behavior, 1970, 5: 659.
Deutsch J. A. Diseases Nervous system. 1966, 27: 20.
Deutsch J. A. Ann. Rev. Psychol., 1969, 20: 85.
Deutsch J. A., Lutzky H. Nature, 1967, 213: 742.
Deutsch J. A., Rocklin K. W. Nature, 1967, 216: 89.
DeVito R. A., Frank I. M. J. Neuropsychiat., 1964, 5: 300.

Devoino L. V., Korovina L. S., Ilyutchenok R. Yu. Europ. J. Pharmacol., 1968, 4: 441.
Dewis P. B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1956, 65: 268.
Dews P. B. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1955, 113, 393.
Dews P. B. Internat. J. Neuropharmacol., 1962, 1: 265.
Dews P. B. Arch. exp. Path. Pharmak., 1964, 248: 296.
Dews P. B., Morse W. H. Ann. Rev. Pharmacol., 1961, 1: 145.
Dilts S. L., Berry C. A. Psychopharmacologist, 1965, 7: 171.
DiMascio A., Gardos G., Harmatz J., Shader R. Diseases nervous System, 1969, 30: 758.
Dingell J. V., Owens M. Z., Norvich M. R., Sulser F. Life Sci., 1967, 6: 1155.
Dingman W., Sporn M. B. J. Psychiat. Res., 1961, 1: 1.
Dinsmoor J. A., Lyon D. O. Psychopharmacologia, 1961, 2: 456.
Djahanguiri B., Richelle M., Fontaine O. Psychopharmacologia, 1966, 9: 303.
Dolfini E., Del A. R., Garattini S., Valzelli L. Europ. J. Pharmacol., 1970, 9: 333.
Dolmierski R., Smoczynski S. Neurol. neurochirurg. psychiatr. polska, 1961, 11: 379.
Domer F. R., Schueler F. W. Arch. internat. pharmacodyn., 1960, 127: 449.
Dominguez M., Longo V. G. Physiol. and behavior, 1969, 4: 1031.
Dominguez M., Longo V. G. Physiol. and behavior, 1970, 5: 607.
Domino E. F. In: Tobacco Alkaloids and Related Compounds. Oxford, Pergamon Press, 1965: 145.
Domino E. F. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 142: 216.
Domino E. F., Caldnell D. F., Henke R. Psychopharmacologia, 1965, 8: 285.
Domino E. F., Hudson R. D. J. Pharmacol., 1959, 127: 305.
Domino E. F., Olds M. E. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1968, 164: 202.
Doolittle J. H., Thomson C. W. Psychon. Sci., 1966, 5: 265.
Dostal T., Zvolsky P. CINP, VII Congress, Abstracts. Prague, 1970, 1: 121.
Doty B. A., Doty L. A. Canad. J. Psychol., 1963, 17: 45.
Doty B. A., Doty L. A. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1964, 57: 331.
Doty B. A., Doty L. A Psychopharmacologia, 1966, 9: 234.
Doty B. A., Howard S. Life Sci., 1968, 7: 591.
Douglas R. J. Psychological Bull., 1967, 67: 416.
Douglas R. J., Isaacson R. L. Psychon. Sci., 1966, 4: 283.
Duremar E. I. J. Clin. Pharmacol. Therap., 1962, 3: 29.
Dusewicz R. A., Liveechi G. S. Psychol. Res., 1969, 19: 461.
Eccles J. C. The Neurophysiological Basis of Mind. Oxford, Clarendon Press, 1953.
Eccles J. C. The physiology of synapses. Spring — Verlag., Berlin, Gottingen, Heidelberg, 1964.
Egyhazi E., Hydén H. J. Biophys. and Biochem. Cytol., 1961, 10: 403.
Ehringer H., Hornykiewicz O. Klin. Wochenschr., 1960, 15: 1236.
Eidelberg E., Schwartz A. S. Nature, 1970, 225: 1152.
Eiduson S. Fed. Proc. Fed. Am. Socs. exp. Biol., 1959, 18: 221.
Eist H., Seal U. S. Amer. J. Psychiatry, 1966, 122: 584.
Ellinwood E. H., Jr. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 1: 128.
Enesco H. E. Canad. Psychiat. Ass. J., 1967, 12: 29.

Erickson C. K., Patel J. B. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, 68: 400.
Ernst A. Psychopharmacologia, 1967, 10: 316.
Ersner I. S. Endocrinology, 1940, 27: 776.
Essman W. B. Psychopharmacologia, 1966, 9: 426.
Essman W. B. Psychol. Rep., 1967, 20: 124.
Essman W. B. Physiol. and Behavior, 1968, 3: 527.
Essman W. B. IV Internat. Congr. Pharm. Abstracts. Basel, 1969: 289.
Essman W. B. In: Biology of memory. Budapest, Akademiani Kiadó, 1970a.
Essman W. B. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970b, 1: 131.
Essman W. B., Alpern H. Psychol. Rep., 1964, 8: 311.
Essman W. B., Jarvik M. E. Psychopharmacologia, 1961, 2: 172.
Eugster C. H. In: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Publication of the U. S. Dept. of Health., 1967 : 416.
Evans H. L., Patton R. A. Psychopharmacologia, 1970, 17: 1.
Evarts E. V. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66: 479.
Evarts E. V. In: The Nature of Sleep. Ciba Foundation Symposium, London, Churchill, 1961: 171.
Everett G. M. In: Antidepressant drugs. Proceedings of the First international symposium organised by the Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milan, 1966. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1967.
Everett G. M., Toman J. E. P. In: Biological Psychiatry, N. Y., 1959: 75.
Everett G. M., Wiegand R. C. First Internat. Pharmacol. Meet., 1962, 8: 85.
Everett G. M., Will F., Evans A. Federat. Proc., 1964, 23: 198.
Fabing H. D., Hawkins J. R. Science, 1956, 123: 886.
Faidherbe J. M., Richelle M., Schlag J. J. Exptl. Anal. Behav., 1962, 5: 521.
Falk J. L., Burnidge G. K. Physiol. and Behavior, 1970, 5: 199.
Fangel C., Kaada B. R. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1960, 12: 575.
Farkas I., Sós J., Dési I., Vajda A. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 1: 134.
Feldberg W. In: Psychotropic drugs, Milan, 1957: 303.
Feldberg W., Sherwood S. L. J. Physiol. (Engl.), 1954, 123: 148.
Feldman R. S. J. Neuropsychiat., 1962, 3: 254.
Feldman R. S. Psychopharmacologia, 1964, 6: 130.
Feldman R. S. Psychopharmacologia, 1968, 12: 384.
Feldman R. S., Green K. F. Psychopharmacologia, 1966, 1: 37.
Ferster C. B., Appel J. B. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963: 170.
Ferster C. B., Appel J. B., Hiss R. A. J. Exptl. Anal. Behav., 1962, 5: 73.
Filby Y., Frank L. Psychon. Sci., 1968, 10: 265.
Filby Y., Szara S., Solzman B. Psychon. Sci., 1967, 9: 131.
Finkelstein B. A. J. Neuropsychiat., 1961, 2: 144.
Finkelstein N., Alpern E. B., Gantt W. H. Bull. John. Hopkins Hosp., 1945, 76: 61.
Fisher A. E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, 157: 894.
Fjerdingstad W. J. Nature, 1969, 222: 1079.
Fjerdingstad W. J., Nissen Th., RØigaard-Petersen H. H. Scand. J. Psychol., 1965, 6: 1.

Flexner J. B., Flexner L. B. Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 1967, 57: 1651.
Flexner J. B. Flexner L. B. Science, 1969a, 165: 1143.
Flexner J. B., Flexner L. B. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1969б, 62: 729.
Flexner J. B., Flexner L. B. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1970, 66: 48.
Flexner J. B., Flexner L. B., Stellar E. Science, 1963, 141: 57.
Flexner L. B. Amer. J. Deseases Children, 1967, 114: 574.
Flexner L. B., Flexner J. B. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1966, 55: 369.
Flexner L. B., Flexner J. B. Proc. Nat. Acad Sci. U.S.A., 1968, 60: 923.
Flexner L. B., Flexner J. B., de la Haba G., Roberts R. B. J. Neurochem., 1965, 12: 535.
Flexner L. B., Flexner J. B., Roberts R. B. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1966, 56: 730.
Flexner L. B., Flexner J. B., Roberts R. B., de la Haba G. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1964, 52: 1165.
Florio V., Bignami G., Longo V. G. Internat. J. Neuropharmacol., 1969, 8: 405.
Florio V., DeCarolis A. S., Longo V. G. Physiol. and Behavior, 1968, 3: 861.
Floru R., Costin A., Sterescu-Volanscki M., Popesku I., Demetrescu-Patac M. Stud. cercet. fiziol. Acad. RPR, 1958, 3: 521.
Floru R., Sterescu-Volanchi M., Nestianu V. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963: 209.
Fog R. Psychopharmacologia, 1969a, 14: 299.
Fog R. Pharmacol. Res. Com., 1969б, 1: 79.
Fog R. Psychopharmacologia, 1970, 16: 305.
Fog R., Randrup A., Pakkenberg H. Psychopharmacologia, 1967, 11: 179.
Fog R., Randrup A., Pakkenberg H. Psychopharmacologia, 1968, 12: 428.
Fontaine O., Richelle M. Psychopharmacologia, 1967, 11: 151.
Forer G. Amer. J. Psychiatry, 1951, 108: 107.
Fox K. A., Snyder R. L. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, 69: 663.
Franchina J. J., Moor M. H. Science, 1968, 160: 903.
Frelle M., Gantt W. H. Trans. Amer. Neurol. Ass. 1944, 70: 180.
Frey P. W., Polidora V. J. Science, 1967, 155: 1281.
Friedman A. H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 144: 433.
Frith C. S. Life Sci., 1968, 7: 77.
Fronkova R., Ehrlich V. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963: 186.
Frumin M. J., Herekar W., Jarvik M. E. IV Internat. Congress Pharmacol., Abstracts, Basel, 1969: 289.
Fuller J. L. Psychopharmacologia, 1970, 16: 261.
Funderburk W. H., Case T. J. J. Neurophysiol., 1947, 10: 179.
Funderburk W. H., Finger F., Drakontides A. B., Schneider J. A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96: 289.
Funderburk W. H., Foxwell M. H., Hakala M. W. Neuropharmacology, 1970, 9: 1.
Gaddum J. H. Vogt M. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11: 175.
Gaito J. Molecular Psychology. Springfield, 1966.

Gandelman R., Trowill J. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1968, 66: 753.
Gane P., Stroescu N., Ciorbary R., Gheorghiu P. Studii si cercetári fiziol. Acad. Sci. RPR, 1966, **11**: 247.
Gangloff H., Monnier M. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1956, 8: 623.
Garattini S., Kato R., Valzelli L. Psychiatria et Neurologia, 1960, **140**: 190.
Garattini S., Valzelli L. Serotonin. Amsterdam, 1965.
Garg M. Psychopharmacologia, 1969a, **14**: 432.
Garg M. Psychopharmacologia, 1969б, **15**: 408.
Garg M., Holland H. C. Internat. J. Neuropharmacol., 1968, **7**: 55.
Garg M., Holland H. C. Psychopharmacologia, 1969, **14**: 426.
Gastaut H. In: Reticular formation of the brain. Boston, 1958: 561.
Gatti G. L., Bovet D. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963: 50.
Gauss C. J., 1906, Цит. по Jarvik M. E., 1964.
Gelfand S., Clark L. D., Herbert E. W., Gelfand D. M., Holmes E. D. J. Clin. Pharmacol. Therap., 1968, **9**: 56.
Geller A., Robustelli F., Barondes S. H., Cohen H. D., Jarvik M. E. Psychopharmacologia, 1969, **14**: 371.
Geller I. In: Psychosomatic Medicine, 1962: 267.
Geller I., Blum K. Europ. J. Pharmacol., 1970, **9**: 319.
Geller I., Brady J. V. Science, 1961, **133**: 1080.
Geller I., Kulak J. T., Jr., Seifter J. Psychopharmacologia, 1962, **3**: 374.
Geller I., Seifter J. Psychopharmacologia, 1960, **1**: 482.
Gellhorn E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1953, **56**: 201.
Gellhorn E., Loofbourrow J. J. Emotions and emotional disorders. Neurophysiological study, Harter and Row Publishers, N. Y., 1963.
Gershon S. Nature, 1960, **186**: 1072.
Gershon S. Diseases Nervous System, 1970, **31**: 333.
Gershon S., Yuwiler A. J. Neuropsychiatry, 1960, **1**: 229.
Gessner P. K., McIsaak W. M., Page V. H. Nature, 1961, **190**: 179.
Gessner P. K., Page V. H. Amer. J. Physiol., 1962, **203**: 167.
Giacalone E., Kostowski W. Pharmacol. Res. Com., 1969, **1**: 84.
Gibson D. A. Psychon. Sci., 1967, **7**: 3.
Girden E. Amer. J. Physiol., 1940, **53**: 397.
Girden E. J. Exp. Psychol., 1942, **31**: 105.
Girden E., Culler E. A. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1937, **23**: 261.
Glassman A. H. J. Psychiat. Res., 1969, **7**: 83.
Glassman A. H., Platman S. R. J. Psychiat. Res., 1969, **7**: 83.
Glassman E. Ann. Rev. Biochem., 1969, **38**: 605.
Glick S. D. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, **69**: 49.
Glow P. H., Richardson A., Rose S. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1967, **63**: 155.
Glow P. H., Rose S. Nature, 1965, **206**: 475.
Glowinski J., Axelrod J. Nature, 1964, **204**: 1318.
Goddard G. V. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, **68**: 1.
Goldberg M. E., Ciofalo V. B. Life Sci., 1967, **6**: 733.
Goldberg M. E., Johnson H. E. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1964, **145**: 367.
Goldberg M. E., Johnson H. E., Knaak J. B. Psychopharmacologia, 1965, **7**: 72.

Goldberg M. E., Salama A. I. Biochem. Pharmacol., 1969, 18: 532.
Goldsmith L. J. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1967, 63: 126.
Goldstein M., Anagnoste B., Lauber E., McKeregan M. R. Life Sci., 1964, 3: 763.
Gooddy W. Brain, 1964, 87: 75.
Goodman L. S., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. N. Y., 1955.
Goodman L. S., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. L., 1968.
Goodrich C. A. Brit. J. Pharmacol., 1969, 37: 87.
Gopfert E., Haschke W., Sinz R. Acta biol. et med. German., 1968, 210: 345.
Gordon A. S., Frye C. W. J. Amer. Med. Assoc., 1955, 159: 1181.
Gordon M. W., Deanin O. G., Leanhardt H. L., Owynn R. H. Amer. J. Psychiat., 1966, 122: 1174.
Gordon P., Tobin S. S., Doty B., Hash M. J. Gerontol., 1968, 23: 434.
Goren C. Worm Runner's Digest, 1965, 7: 28.
Gorski J., Aizawa G., Mueller G. C. Arch. Biochem. Biophys., 1961, 95: 509.
Gottesman C. Compt. rend. Soc. biol., 1966, 160: 2056.
Grandjean E., Bättig K. Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta. 1957, 15: 336.
Gray J. A. Psychopharmacologia, 1964, 6: 417.
Green J. D., Adey W. R. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1956, 8: 245.
Green J. D., Arduini A. J. Neurophysiol., 1954, 17: 533.
Greenough W. T., McGaugh J. L. Psychopharmacologia, 1965, 8: 290.
Greenspan K., Aronoff M. S., Bogdanski D. F. Pharmacology, 1970a, 3: 129.
Greenspan K., Schildkraut J., Gordon E. K., Bauer L., Aronoff M., Durell J. J. Psychiat. Res., 1970б, 7: 171.
Greig M. E., Walk R. A., Gibbons A. J. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1959, 127: 111.
Grof S., Vojtechovsky M., Vitek V., Prankova S. J. Neuropsychiat., 1963, 5: 33.
Grollman A. Pharmacology and Therapeutics. L., 1962.
Gross C. G., Carey F. M. Science, 1967, 150: 1748.
Grosser G. S., Sprinthall R. C., Sirois L. Psychol. Rep., 1967, 21: 11.
Grossman S. P. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1961, 54: 517.
Grossman S. P. Boletin del Instituto de Estudios Medicos y Biologicos, 1964, 22: 115.
Grossman S. P. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1966, 61: 42.
Grossman S. P. Physiol. and Behavior, 1968, 3: 777.
Grossman S. P. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969a, 157: 902.
Grossman S. P. Physiol. and Behavior, 1969б, 4: 625.
Grossman S. P., Grossman L. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1966, 61: 333.
Grossman S. P., Peters R. H. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1966, 61: 325.
Grossman S. P., Peters R. H., Freedman P. E., Willer H. J. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1965, 59: 57.
Gruber R. P., Stone G. C., Reed D. R. Internat. J. Neuropharmacol., 1967, 6: 181.

Grunden L. R. Internat. J. Neuropharmacol., 1969, 8: 573.
Gunne L. M. Acta physiol. scand., 1963, 62: 204.
Gupta B. D., Holland H. C. Internat. J. Neuropharmacol., 1969a, 8: 227.
Gupta B. D., Holland H. C. Psychopharmacologia, 1969б, 14: 95.
Gurowitz E. M., Lubar J. E., Ain B. R., Gross D. A. Psychon. Sci., 1967, 8: 19.
Gutekunst R., Youniss J. Percept. and Motor Skills, 1963, 16: 348.
Guth P. S., Spirtes M. A. Internat. Rev. Neurobiol., 1964, 7: 231.
Häggendal J., Lindqvist M. Acta physiol. scand., 1963, 57: 431.
Häggendal J., Lindqvist M. Internat. J. Neuropharmacol., 1964, 3: 59.
Halasz M. F., Formanek J., Marrazzi A. S. Science, 1969, 164: 569.
Haley T. J. Acta pharmacol. et toxicol., 1957, 13: 107.
Haley T. J., McCormick W. G. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12: 12.
Hamburg M. Science, 1967, 156: 973.
Hamilton C. L. A. M. A. Arch. Gen. Psychiat., 1960a, 2.
Hamilton L. W., Grossman S. P. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, 69: 76.
Hamilton L. W., McCleary R. A., Grossman S. P. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1968, 66: 563.
Hanson L. C. F. Psychopharmacologia, 1965, 6: 100.
Hanson L. C. F. Psychopharmacologia, 1966, 9: 78.
Hanson L. C. F. Psychopharmacologia, 1967, 10: 289.
Hanson L. C. F., Henning M. Psychopharmacologia, 1967, 11: 1.
Haranath P. S. R. K., Sunanda-Bai K., Venkatakrishna-Bhatt H. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 1967, 29: 42.
Hardy T. K., Wakely D. Anaesthesia, 1962, 17: 331.
Harrison J. M., Abelson R. M. J. Exptl. Anal. Behav., 1959, 2: 23.
Hartmann E. L. Psychopharmacologia, 1966, 9: 242.
Haubrich D. R., Blake D. E. Federat. Proc., 1969, 28: 2985.
Havliček V. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963: 197.
Headlee R. R., Kellogg W. N. Amer. J. Psychol., 1941, 54: 353.
Hearst E. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1959, 126: 349.
Hearst E. Psychopharmacologia, 1964, 6: 57.
Hearst E., Vane J. R. Psychopharmacologia, 1967, 12: 58.
Hearst E., Whalen R. E. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1963, 56: 124.
Hebb O. D. The organization of behavior. Willey. N. Y., 1949.
Hecht K. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963: 219.
Heise G. A. Diseases Nervous System, 1960, 21, suppl.: 111.
Heise G. A., Boff E. Federat. Proc., 1961, 20: 393.
Heise G. A., Boff E. Psychopharmacologia, 1962, 3: 264.
Heistad G. T. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1955, 48: 482.
Heistad G. T. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1958, 51: 209.
Helay S. T., Jenney E. H. Federat. Proc., 1959, 18: 400.
Heller A. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1963, 140: 103.
Heller A. Science, 1965, 147: 887.
Herman Z. S. Psychopharmacologia, 1970a, 16: 369.
Herman Z. S. Psychopharmacologia, 1970б, 17: 234.
Hernandez-Peon R., Chavez-Ibarra G., Morgane P. J., Timo-Iaria C. Exp. Neurol., 1963, 8: 93.

Herr F., Stewart J., Charest M. P. Arch. internat. pharmacodyn., 1961, 134: 328.
Herrnstein R. J. J. Exptl. Anal. Behav., 1958, 1: 351.
Herrnstein R. J., Morse W. H. Science, 1956, 124: 367.
Herz A. Arch. exp. Pathol. Pharmakol., 1959, 236: 110.
Herz A. Internat. Rev. Neurobiol., 1960a, 2: 229.
Herz A. Z. Biol. 1960б, 112: 104.
Herz A. Internat. J. Neuropharmacol., 1963, 2: 205.
Herz A. Progress in Brain Res., 1968, 28: 73.
Herz A., Yacoub F. Psychopharmacologia, 1964, 5: 115.
Herz M. T., Peeke H. V. S., Wyers E. J. Psychon. Sci., 1966, 4: 375.
Hess G., Jacobsen E. Acta pharmacol. et toxicol., 1957, 13: 125.
Hill H. E., Pescor F. T., Belleville R. E., Wikler A. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1957, 120: 388.
Hill R. T., Koosis G., Minor M. W., Sigg E. B. Pharmacologist, 1961, 3: 75.
Hillarp N. A., Fuxe K., Dahlström A. Pharmacol. Rev., 1966, 18: 727.
Himwich H. E. Proc. at St. Bartolomew's Hospital L., Pergamon Press, 1965, 1: 3.
Himwich H. E., Brune G. G., Steiner W. G., Kohl H. H. Recent Advan. Biol., Psychiat., 1963, 6: 196.
Himwich W. A., Costa E. Federat. Proc., 1960, 19: 839.
Hingtgen J. N., Aprison M. H. Science, 1963, 141: 169.
Hoffer A., Osmond H. Hallucinogens. N. Y.— L., 1967.
Hollister L. E., Macnicol M. F., Gillespie H. K. Psychopharmacologia, 1969, 14: 62.
Holmes J. E., McNutt A. Amer. Psychologist, 1966, 21: 674.
Holmstedt B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 144: 433.
Holten C., Sonne E. Acta pharmacol. et toxicol., 1955, 11: 148.
Horibe M. CINP, VII Congress, Abstracts. Prague, 1970, 1: 201.
Hornykiewicz O. Arch. Exptl Path. Pharmak., 1966, 247: 304.
Horovitz Z. P., Ragozzino P. W., Leaf R. C. Life Sci., 1965, 4: 1909.
Hösli L., Tebecis A. K. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 1: 204.
Hotovy R., Kapff-Walter J. Arzneimittel — Forsch, 1960, 10: 638.
Hrbek J., Komenda S., Beran I., Birkás O., Široká A., Sklenovsky A., Dostálová K. Acta Univ. Palackianae Olomucensis, 1967, 47: 669.
Hudspeth W. J. Science, 1964, 145: 1331.
Hugelin A., Dumont S., Paillas N. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol., 1960, 12: 797.
Hull Ch. D., Buchwald N. A., Ling G. Brain Res., 1967, 6: 22.
Hunt E. B., Bauer R. H. Psychopharmacologia, 1969, 16: 139.
Hunt E. B., Krivanek J. Psychopharmacologia, 1966, 9: 1.
Hunt H. F. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 67: 712.
Hunt H. F., Otis L. S. Amer. Psychologist, 1953, 8: 511.
Hunt H. F., Otis L. S. Trans. N. Y. Acad. Sci., 1963, 25: 858.
Hydén H. In: The Cell Biochemistry, Physiology, Morphology. N. Y. Academic Press., 1960: 511.
Hydén H. Proc. Amer. Philos. Soc., 1967, 111: 326.
Hydén H., Hartelius H. Acta psychiat. neurol., 1948, suppl.: 48.
Hydén H., Lange P. W. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1965, 53: 946.
Igic R., Stern P., Basagic E. Neuropharmacology, 1970, 9: 73.

Ikeda T. Folia psychiatr. neurol. Japan, 1963, 17: 51.
Ilyutchenok R. Yu. Agressiology, 1968a, 9: 365.
Ilyutchenok R. Yu. Progress in Brain Res., 1968б, 28: 134.
Irwin S. Arch. internat. pharmacodyn., 1963, 142: 152.
Irwin S., Benuazizi A. Science, 1966, 152: 100.
Irwin S., Slabok M., Debiase P. L., Govier W. M. Arch. internat. pharmacodyn., 1959, 118: 358.
Isbell H. Psychopharmacologia, 1959, 1: 29.
Isbell H., White W. M. Amer. J. Med., 1953, 14: 558.
Ison J. R. Taplin P. Psychon. Sci., 1966, 6: 495.
Izquierdo I. In: Pharmacology of Conditioning, Learning, Retention. Pergamon Press., 1965: 127.
Izquierdo I. Nasello A. G., Vasquez B. J., Evangelista A. M. IV Internat. Congr. Pharm., Abstracts. Basel, 1969: 293.
Jacob J. In: Psychopharmacological Methods, Oxford. Pergamon Press, 1963: 70.
Jacobsen E. Danish. med. Bull., 1955, 2: 159.
Jacobsen E. Antibiot. Med., 1958, 5: 89.
Jacobsen E. In: Pharmacological analysis of central nervous action. Pergamon Press, Oxford, 1962: 251.
Jacobsen E. Psychopharmacological Agents, Academic Press, N. Y., 1964, 1: 287.
Jacobsen E. In: Pharmacological analysis of central nervous action. Pergamon Press, Oxford, 1962: 251.
Jacobsen E., Skaarup J. Acta pharmacol. et toxicol., 1955, 11: 117.
Jacobsen E., Sonne E. Acta pharmacol. et toxicol., 1955, 11: 135.
Jacobsen E., Sonne E. Acta pharmacol. et toxicol., 1956, 12: 310.
Jacobson A. L. Discovery, 1966, 27: 11.
Jacobson A. L., Babich F. R., Bubash S., Goren C. Psychon. Sci., 1966, 4: 3.
Jacobson A. L., Babich F. R., Bubash S., Jacobson A. Science, 1965, 150: 636.
Jaffard R., Cardo B. J. physiol. (France), 1968, 60, suppl. 2: 470.
Janssen P. A. J. Neuropsychiat., 1967, 3, suppl. 1: 10.
Janssen P. A. J., Jagenean A. H., Nimeglers C. J. E. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1960, 129: 471.
Jarrard L. E. Psychopharmacologia, 1963, 5: 39.
Jarvik M. E. In: Animal Behaviour and Drug Action. Ciba Foundation Symposium. Ld., Churchill, 1964: 44.
Jarvik M. E., Byck R. In: Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention. Pergamon Press, 1965: 157.
Jewett R. E., Pirch J. H., Norton S. Nature, 1965, 207: 277.
John E. R. In: RNA and Brain Function. Memory and Learning. University of California Press, Los Angeles, 1964: 161.
John E. R., Killam K. F. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1959, 25: 252.
John E. R., Wenzel B. M., Tschirgi R. D. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1958, 123: 193.
Jouvet M. Acta neurol. latinoamer., 1956, 2: 107.
Jouvet M. Physiol. Revs., 1967, 47: 117.
Jouvet M. Advances Pharmacology, 1968, 6B: 265.
Jouvet M. Science, 1969, 163: 32.
Jouvet M., Benoit O., Courjon I. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1956, 7: 727.
Jouvet M., Benoit O., Marsallon A., Courjon I. Compt. rend. Soc. biol., 1957, 151: 1542.

Jung O. H., Boyd E. S. Amer. J. Physiol., 1966, 210: 432.
Kabeš J., Fink Z., Josifko M. Sbornik vêdeckych praci VLVDU, Hradec Kralove, SV., 1969, 44: 155.
Kalaynova-Simeonova F. Activ. nerv. super., 1961, 3: 284.
Kamano D. J., Martin L. K., Powell B. J. Psychopharmacologia, 1966, 8: 319.
Kamin L. J J. Compar. and Physiol. Psychol., 1965, 49: 420.
Kanai T., Szerb J. C. Nature, 1965, 205: 80.
Karli P. Compt. rend. Soc. biol., 1958, 152: 1796.
Karli P. Strasbourg Medical, 1960, 11: 747.
Karli P., Vergnes M., Didiergeorges F. In: Aggressive Behavior (Proc. Int. Symp. on Biology of Aggressive Behavior, Milan, 1968), Wiley, N. Y., 1969: 47.
Karoly A. J., Domino E. F., Walker E. L. Arch. internat. pharmacodyn., 1964, 148: 40.
Katz R. I., Chase T. N., Kopin I. J. Science, 1968, 162: 466.
Kelemen K., Bovet D. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1961, 19: 143.
Kelleher R. T., Cook L. J. Exptl Analysis Behav., 1959, 2: 267.
Kelleher R. T., Morse W. H. Federat. Proc., 1964, 23: 808.
Kelleher R. T., Fry W., Deegan J., Cook L. J. Pharmacol., and Exptl. Therap., 1961, 133: 271.
Kelsey J. E., Grossman S. P. Physiol. and Behavior, 1969, 4: 837.
Kesner R. P., Doty R. W. Exp. Neurol., 1968, 21: 58.
Key B. J. Psychopharmacologia, 1961, 2: 352.
Key B. J. Second Meet. Coll. Internat. Neuropharmacol., Amsterdam, 1962.
Key B. J. Brit. Med. Bull., 1965, 21: 30.
Key B. J., Bradley P. B. Nature, 1958, 182: 1517.
Key B. J., Marley E. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1962, 14: 90.
Khavari K. A. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, 68: 226.
Khavari K. A., Maickel R. P. Internat. J. Neuropharmacol., 1967, 6: 301.
Khazan N., Sawyer C. H. Psychopharmacologia, 1964, 5: 457.
Kinnard W. J., Aceto M. D. G., Buckley J. P. Psychopharmacologia, 1962, 3: 227.
Kiseleva I. P., Lapin I. P., Oxenkrug G. F., Samsonova M. L. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 1: 239.
Kletzkin M. In: Aggressive behaviour. Amsterdam, Excerpta Med. Found., 1969.
Klupp H., Kieser W. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 1959, 236: 97.
Knapp P. H. J. Nervous and Mental Diseases, 1952, 115: 406.
Knoll J., Knoll B. Artzneimittel — Forsch., 1958, 8: 330.
Koe B. K., Weissman A. Federat. Proc., 1966, 25: 452.
Koella W. P., Feldstein A., Czicman J. S. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1968, 25: 481.
Koff G. Y., Langfitt T. W. Arch. internat. pharmacodyn., 1966, 164: 272.
Konorski J. Conditioned Reflexes and Neuron Organization. University Press, Cambridge, 1948.
Konorski J. Symp. Soc. Exptl. Biol., 1950, 4: 409.
Kornetsky C. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1958, 123: 216.
Kornetsky C. Internat. J. Neuropharmacol., 1965, 4: 13.
Kornetsky C. Seminars in Psychiatry, 1969, 1: 227.
Kornetsky C., Eliasson M. Science, 1969, 165: 1273.
Kornetsky C., Mirsky A. F., Kessler E., Dorf J. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1959, 127, 46.
Kosman M. C. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1964, 115: 728.

Kosman M. C., Gerard R. W. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1955, 48: 506.
Kostowski W. J. Pharmacy and Pharmacol., 1966, 18: 747.
Котев Г. Изв. Отд. биол. и мед. наук. Бълг АН, 1959, 3: 61.
Krantz K. D., Seiden L. S. J. Pharmacy and Pharmacol., 1968, 20: 166.
Krivanek J., McGaugh J. L. Psychopharmacologia, 1968, 12: 303.
Krivanek J., McGaugh J. L. Agents and actions, 1969, 1: 36.
Krnjevič K. Internat. Rev. Neurobiol., 1964, 7: 41.
Krnjevič K. Anesthesiology, 1967, 28: 100.
Krnjevič K., Phillis J. W. Experientia, 1961, 17: 469.
Krnjevič K., Phillis J. W. J. Pharmacol., 1963, 20: 471.
Krnjevič K., Silver A. J. Physiol. (Engl.), 1963, 168: 39.
Krnjevič K., Silver A. J. Anat., 1965, 99: 711.
Kršiak M., Steinberg H. J. Psychosom. Res., 1969, 13: 243.
Kulkarni A. S. Psychon. Sci., 1967, 9: 33.
Kulkarni A. S. Psychopharmacologia, 1968, 13: 418.
Kulkarni A. S., Job W. M. Life Sci., 1967, 6: 1579.
Kulkarni A. S., Thompson T., Sheedeman F. E. J. Neurochem., 1966, 13: 1143.
Kumar R. Psychopharmacologia, 1969, 16: 54.
Lal H. Psychopharmacologia, 1969, 14: 33.
Lal H., Zabik J. E. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 11: 265.
Landauer T. K., Eldridge L. Amer. Psychologist, 1966, 21: 675.
Lapin I. P., Oxenkrug G. E. Lancet, 1969, 1: 132.
Larson P. S., Silvette H. Tobacco, experimental and clinical study. Baltimore, Suppl. 1, 1968.
Larssen V. Acta pharmacol. et toxicol., 1955, 11: 405.
Lashley K. S. Psychobiology, 1917, 1: 141.
Laties V. G., Weiss B. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1966, 152: 388.
Laties V. G., Weiss B. Proc. I Internat. Congr. of Neuropsychopharmacology, Amsterdam, Excerpta Med. Found., 1967.
Latz A., Bain G. T., Kornetsky C. Psychopharmacologia, 1969, 14: 23.
Lauener H. Psychopharmacologia, 1963, 4: 311.
Le Boeuf J., Peeke V. S. Psychopharmacologia, 1969, 16: 49.
Le Douarec J. C., Broussy L. In: Aggressive behavior. Amsterdam, Excerpta Med. Found., 1969.
Leaf R. C., Muller S. A. Psychol. Rep., 1965, 17: 819.
Leaf R. C., Muller S. A. In: Neuro-psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, 1966; 1043.
Leake C. D. The Amphetamines, Springfield, Ill., 1958.
Leary R. W., Stynes A. Y. A. M. A. Arch. Gen. Psychiat. 1959, 1: 499.
Lecomte P., Deweer B., Bloch V. J. physiol. (France). 1969, 61, suppl. 2: 334.
Lesses M. F., Myerson A. New England J. Med., 1938, 218: 119.
Leukel F. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1957, 50: 300.
Levison K., Freedman D. X. Arch. internat. pharmacodyn., 1967, 170: 31.
Levitt R. A., Boley R. P. Physiol. and Behavior, 1970, 5: 693.
Levitt R. A., Fisher A. E. Science, 1966, 154: 520.

Levitt R. A., Fisher A. E. Physiol. and Behavior, 1967, 2: 425.
Levy B., Ahlquist R. P. In: Drill's pharmacology in medicine. N. Y., 1965: 463.
Lévy J., Michel-Ber E. Compt. rend. Soc. biol., 1965, 159: 640.
Liberson W. T., Feldman R. S., Ellen P. In: Neuro-psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, 1959, 1: 351.
Lima I. M., Luiz R., Carlini E. A. Med. Pharmacol. Exptl., 1966, 15: 1.
Lindsley D. F. In: Reticular formation of the brain. Boston — Toronto, Little Brown, 1958: 513.
Lindsley D. F. Carpenter R. S., Killam E. K. Federat. Proc., 1965, 24: 516.
Lindsley D. F., Carpenter R. S., Killam E. K., Killam K. F. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1968, 24: 497.
Lindström L. H., Meyerson B. J. Psychopharmacologia, 1967, 11: 405.
Lints C. E., Harvey J. A. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, 67: 23.
Lister R. E., Beattie I. A., Berry P. A. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 11: 279.
Longo V. G. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1966a, 42: 97.
Longo V. G. Pharmacol. Revs., 1966б, 18: 965.
Lorente de Nc R. In: Physiology of the nervous system, 1943: 274.
Louttit R. T. Psychol. Res., 1965, 15: 97.
Lubar J. F. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1964, 58: 38.
Luttges M., 1968. Цит. по McGaugh, 1968a.
Luttges M., Johnson T., Buck C., Holland J., McGaugh J. L. Science, 1966, 151: 834.
Lynch V. D., Aceto M. D., Thoms R. K. J. Amer. Pharmac. Assoc. Scient. Ed., 1960, 44: 205.
Macht D. J. Pharmacol., 1924, 22: 35.
Maffii G. J. Pharmacy and Pharmacol., 1959, 11: 129.
Maffii G., Costantini D. Biochem. Pharmacol., 1961, 8: 61.
Mahler D. J., Hummoler F. L. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1959, 102: 697.
Mahler D. J., Hummoler F. L., Dunn A. L. Federat. Proc., 1958. 17: 103.
Maj J., Przegaliński E. J. Pharmacy and Pharmacol., 1967, 19: 341.
Maj J., Przegalinski E., Wielosz M. J. Pharmacy and Pharmacol., 1968, 20: 247.
Malick J. B., Sofia R. D., Goldberg M. E. Arch. internat. pharmacodyn., 1969, 181: 459.
Malmejac J., Plane P. Compt. rend. Soc. biol., 1955, 149: 677.
Mantegazzini A., Fabbri S., Magni C. Arch. Ital. Sci. Farmacol., 1960, 10: 347.
Marazzi A. S. Ann. N. Y., Acad. Sci., 1961, 92: 990.
Marazzi A. S. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96: 211.
Margules D. L., Stein L. Neuro-psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, 1967: 5.
Margules D. L., Stein L. Psychopharmacologia, 1968a, 13: 74.
Margules D. L., Stein L. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1968б, 66: 1182.
Margules D. L., Stein L. Amer. J. Physiol., 1969, 217: 475.
Markiewicz L. Acta physiol. scand., 1963, 58: 376.
Marley E. Pharmacol. Revs., 1966, 18: 753.
Marriott A. S. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 11: 290.

Marshal C., Schlag J. Arch. internat. pharmacodyn., 1958, 144: 484.
Martin W., Wikler A., Eades C., Pescor F. Psychopharmacologia, 1963, 4: 247.
Masserman J. H. Arch. internat. neurol. psychiat., 1937, 37: 617.
Matsumoto J., Jouvet M. Compt. rend. Soc. biol., 1964, 158: 2137.
Matthies H. IV Internat. Congr. Pharm., Abstracts, Basel, 1969, 295.
Matthies H., Kirschner M. Acta Biol. et Med. German., 1967, 19: 789.
Maxwell D. L. In: Neuro-psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, 1964, 3: 501.
Maynert E. W., Klingman G. I. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1962, 135: 285.
McCleary R. A. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1961, 54: 605.
McCleary R. A. In: Progress in Physiol. Psychology, N. Y., Academic Press, 1966: 1.
McConnell J. V. XVIII Internat. Congr. Psychol. Symp. 20, Biological Bases of Memory Traces, Moscow, 1966: 18.
McConnell J. V., Jacobson R., Humphries B. M. Worm Run. Dig., 1961, 3: 41.
McConnell J. V., Jacobson A. L., Kimble D. P. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1959, 52: 1.
McGaugh J. L. Psychol. Rep. 1961, 8: 99.
McGaugh J. L. Science, 1966, 153: 1351.
McGaugh J. L. Proc. Amer. Philos. Soc., 1967, III: 347.
McGaugh J. L. In: Psychopharmacology: A Review of Progress. Washington, D. C. PHS Publ. 1968a, 1836: 891.
McGaugh J. L. In: Recent Advances on Learning and Retention. Roma, 1968б: 13.
McGaugh J. L., Alpern H. P. Science, 1966, 152: 665.
McGaugh J. L., Le de Baran M. D., Longo V. G. Psychopharmacologia, 1963, 4: 126.
McGaugh J. L., Petrinovich L. Amer. J. Psychol., 1959, 72: 99.
McGaugh J. L., Petrinovich L. Internat. Rev. Neurobiol., 1965, 8: 139.
McGaugh J. L., Thomson C. W. Psychopharmacologia, 1962, 3: 166.
McGaugh J. L., Thomson C. W., Westbrook W. H., Hudspeth W. J. Psychopharmacologia, 1962, 3: 352.
McGeer L. Z., McGeer E. G., Wada J. A. Arch. Neurol., 1963, 9: 81.
McIntyre D. C. Physiol. and Behavior, 1970, 5: 747.
McIsaac M., Khairallah P. A., Page I. H. Science, 1961, 134: 674.
McKearney I. W. Pharmacol. and Exptl Therap., 1968, 159: 429.
McMillan D. E. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1968, 163: 172.
McMillan D. E., Morse W. H. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1967, 157: 175.
McNutt L. Proc. Amer. Psychol. Assoc., 1967, 2: 77.
Mechner F., Snapper A. G., Ray R. In: Neuro-psychopharmacology. Elsevier, Amsterdam, 1961, 2: 167.
Meek J., Fuxe K., Andén N.-E. Europ. J. Pharmacol., 1970, 9: 325.
Mendenhall M. C. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1940, 29: 257.
Menon M. K., Dandiya P. C., Bapha J. S. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1967, 156: 63.
Meyers B. Psychopharmacologia, 1965, 8: 111.
Meyers B. Psychopharmacologia, 1968, 13: 354.
Meyers B., Domino E. F. Arch. internat. pharmacodyn., 1964, 150: 525.
Meyers B., Köenig A. H. Psychon. Sci., 1967, 9: 143.

Meyers B., Lazarus M. Psychol. Rep., 1967, 20: 175.
Meyers B., Roberts K. H., Riciputi R. H., Domino E. F. Psychopharmacologia, 1964, 5: 289.
Meyers B., Wilchin R. C. Psychon. Sci., 1969, 17: 174.
Meyers F. H., Abreu B. F. J. Pharmacol., 1952, 104: 387.
Michailovich B. D., Jankovich M., Petkovich M., Isakovich B. Experientia, 1958, 14: 144.
Michelson M. Ya. Activ. nerv. super., 1961, 3: 140.
Michelson M. Ya., Shchelkunov E. L. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963: 29.
Mietkiewski E., Pryszczewska J. Acta physiol. polon., 1962, 13: 122.
Migdal W., Frumin M. J. Federat. Proc., 1963, 22: 188.
Miller F. P., Maickel R. P. Life Sci., 1969, 8: 487.
Miller N. E. J. Exper. Psychol., 1948, 38: 89.
Miller N. E. In: Handbook of Experimental Psychology, N.-Y., 1951: 435.
Miller N. E. Federat. Proc., 1960, 19: 846.
Miller N. E. In: Animal Behavior and Drug Action. Ciba Foundation symposium, Ld., Churchill, 1964: 1.
Miller N. E. Comprehensive Psychiat., 1966, 7: 1.
Mirsky A. F., Kessler E., Dorf J. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1959, 127: 46.
Mize D., Isaac W. Psychol. Rep., 1962, 10: 643.
Mogenson G. Can. Psychol. Assoc. Conv, Hamilton, 1962.
Mogenson G. Physiol. and Behaviour, 1968, 3: 133.
Molinengo L. Psychopharmacologia, 1964, 6: 347.
Molinengo L., Ricci-Gamalero S. Arch. internat. pharmacodyn., 1969, 180: 217.
Molinengo L., Ricci-Gamalero S. Psychopharmacologia, 1970, 17: 34.
Monnier M., Romanowski W. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1962, 14: 486.
Monti J. M., Hance A. L. Psychopharmacologia, 1967, 12: 34.
Moore K. E. Life Sci., 1966, 5: 55.
Moore K. E. Federat. Proc., 1968, 27: 274.
Moore K. E., Rech R. H. J. Pharmacol. and Exptl. Therar., 1967a, 156: 70.
Moore K. E., Rech R. H. J. Pharmacy and Pharmacol., 1967б, 19: 405.
Moore K. E., Rech R. H. Arch. internat. pharmacodyn., 1969, 180: 413.
Moore R. Y., Bhatnagar R. X., Heller A. Internat. J. Neuropharm., 1966, 5: 287.
Moore W. J., Mahler H. R. J. Chemical Educat., 1965, 42: 49.
Moriguchi N. Ann. Animal. Psychol., 1963, 13: 49.
Moroz M. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1959, 52: 172.
Morpurgo C. Psychopharmacologia, 1965, 8: 91.
Morpurgo C., Theobald W. Psychopharmacologia, 1964, 6: 178.
Morrell F., Jasper H. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1956, 8: 201.
Morrison C. F. Int. J. Neuropharmacol., 1967, 6: 229.
Morrison C. F. Brit. J. Pharmacol., 1968a, 32: 28.
Morrison C. F. Psychopharmacologia, 1968б, 12: 176.
Morrison C. F. J. Pharmacy and Pharmacol., 1969a, 21: 35.
Morrison C. F. Psychopharmacologia, 1969б, 14: 221.
Morrison C. F., Armitage A. K. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 142: 268.

Morrison C. F., Goodyear I. M., Sellers C. M. Psychopharmacologia, 1969, 15: 341.
Morrison C. F., Lee P. N. Psychopharmacologia, 1968, 13: 210.
Morse W. H. The first Hahn. Symp. on psychosom. Med., 1962: 275.
Morse W. H. Psychopharmacologia, 1964, 6: 286.
Morse W. H. In: Operant Behaviour: Areas of research and application. N. Y., 1966: 52.
Morse W. H., Herrnstein R. J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1956, 65: 303.
Mouret G., Bobrillier P., Jouvet M. Compt. rend. Soc. biol., 1967, 161: 1600.
Mowrer O. H., Lamoreaux R. R. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1946, 39: 29.
Moylan-Jones R. J. Brit. J. Pharmacol., 1969, 37: 301.
Musacchio J. M., Goldstein M., Anagnoste B., Poch G., Kopin I. J. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1966, 152: 56.
Myers R. D. Canad. J. Psychol./Rev. Canad. Psychol. 1964, 18: 6.
Myers R. D. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, 157: 918.
Myers R. D., Sharpe L. G. In: Use of non-human primates in drug evaluation. University of Texas Press, 1968: 449.
Myers R. D., Yaksh T. L. Psycholand Behavior, 1968, 3: 917.
Nachman M., Mienecke R. O. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, 68: 631.
Naess K., Rasmussen E. W. Acta pharmacol. et toxicol., 1958, 15: 99.
Nathanson M. H. J. Amer. Med. Assoc., 1937, 108: 528.
Neal M. J. Pharmacy and Pharmacol., 1968, 20: 950.
Neff N. H., Tozer T. N. Adv. Pharmacol., 1968, 6: 97.
Niemegeers C. J. E. Internat. J. Neuropharmacol., 1962, 1: 79.
Niemegeers C. J. E., Verbruggen F. J. Janssen P. A. J. Psychopharmacologia, 1969, 16: 175.
Niemegeers C. J. E., Verbruggen F. J., Janssen P. A. J. Psychopharmacologia, 1970, 17: 151.
Nieschulz O. Med. Pharmacol., 1965, 13: 294.
Nissen Th., RØigaard-Petersen H. H., Fjerdingstad E. J. Scand. J. Psychol., 1965, 6: 265.
Niu M. C. Developmental Biology, 1963, 7: 379.
Niu M. C., Cordova C. C., Niu L. C., Radbill C. L. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1962, 48: 1964.
Norton S. Ann. N. Y., Acad. Sci., 1969, 159: 915.
Novick I., Pihl R. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, 68: 220.
Oakley R. S., Marazzi S. A. Science, 1961, 133: 1705.
Oberst F. W., Crook J. W. Arch. internat. pharmacodyn., 1967, 167: 450.
O'Keeffe R., Sharman D. F., Vogt M. Brit. J. Pharmacol., 1970, 38: 287.
Olds J. Science, 1958, 127: 315.
Olds J. In: Neuri-psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, 1959a, 1: 20.
Olds J. Ann. Rev. Physiol., 1959б, 21: 381.
Olds J., Killam K. F., Bach-y-Rita P. Science, 1956, 124: 265.
Olds J., Olds M. E. Science, 1958, 127: 1175.
Olds J., Travis R. P., Schwing R. C. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1960, 53: 23.
Olds M. E. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1966, 62: 136.
Oliverio A. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1966, 154: 350.
Oliverio A. Il Farmaco (ed. Sci.), 1967a, 22.
Oliverio A. Psychopharmacologia, 1967б, 11: 39.
Oliverio A. Psychopharmacologia, 1968a, 12: 214.

Oliverio A. In: Recent Advances on Learning and Retention. Roma, 1968б.
Oliverio A. In: Psychopharmacology: A review of Progress. Washington, D. C. P. H. S. Publ., 1968в, 1836: 867.
Oliverio A., Bovet-Nitti F., Bovet D. Compt. rend. Acad. sci., 1966a, D262: 1796.
Oliverio A., Bovet-Nitti F., Bovet D. Excerpta Med. Internat. Congr. Ser. 129, 1966б: 213.
Orkin L., Bergman P. S., Nathanson M. Anesthesiology, 1956, 17: 30.
Orzack M. H., Taylor C. L. Psychopharmacologia, 1968, 13: 413.
Osborn A. G., Bunker J. P., Cooper L. M., Frank G. S., Hilgard E. R. Science, 1967, 157: 574.
Ostfeld A. M., Machne X., Unna K. R. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1960, 128: 265.
Otis L. S. Science, 1964, 143: 1347.
Otis L. S., Pryor G. T. Psychon. Sci., 1968, 11: 95.
Ottoson J. O. Acta psychiatr. et neurol. scand., 1960, suppl. 145: 103.
Overton D. A. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1964, 57: 3.
Overton D. A. Psychopharmacologia, 1966, 10: 6.
Overton D. A. In: Psychopharmacology: A review of Progress. Washington D. C. P. H. S. Publ., 1968, 1836: 918.
Overton D. A. Psychopharmacologia, 1967, 11: 376.
Owen G., Smith T. H., Agersborg H. P. K. Toxicol. and Appl. Pharmacol., 1970, 16: 556.
Palfai T., Cornell J. M. J. Compar. and Physiol., Psychol., 1968, 66: 584.
Palmer Q. C. J. Physiol. (Engl), 1959, 149: 209.
Paolino R. M., Quartermain D., Miller N. E. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1966, 62: 270.
Paré W. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1961, 54: 506.
Пасков Д. С. Нивалин. Фармакология и клинично приложение. София, 1959.
Paul-David J., Riehl J.-L., Unna K. R. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1960, 129: 69.
Pawlovski A. A. J. Neuropsychiat., 1962, 4: 81.
Pazzagli A., Pepeu G. Internat. J. Neuropharmacol., 1964, 4: 291.
Pearl S., McKean D. B. Science, 1967, 157: 220.
Pearlman C. A. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1966, 61: 306.
Pearlman C. A., Sharpless S. K., Jarvik M. E. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1961, 54: 109.
Peñaloza-Rojas J. H., Bach-y-Rita G. Rubio-Chevannier H. G., Hernandez-Peon R. Exptl. Neurol., 1961, 4: 205.
Perkinson E., Ruckart R., DaVanso J. P. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1969, 131: 685.
Petrinovich L. Psychopharmacologia, 1963, 4: 103.
Petrinovich L. Psychopharmacologia, 1967, 10: 375.
Petrinovich L., Bradford D., McGaugh J. L. Psychon. Sci., 1965, 2: 191.
Petsche H., Stumpf C. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1960, 12: 589.
Peyrethon-Dusan D., Froment J. L. Compt. rend. Soc. biol., 1968, 162: 2141.
Pfeifer A., Galambos E., György L. J. Pharmacy and Pharmacol., 1966, 18: 14.
Pfeiffer C. C. Internat. J. Neurobiol., 1959, 1: 195.

Pfeiffer C. C., Jenney E. H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66: 753.
Phillis J. W., York D. H. Brain Res., 1967, 5: 517.
Pickens R. Internat. J. Addic., 1968, 3: 215.
Pickens R., Harris W. C. Psychopharmacologia, 1968, 12: 158.
Pietsch P., Schneider A. C. N. Brain Res., 1969, 14: 707.
Pirch J. H. Psychopharmacologia, 1969a, 16: 253.
Pirch J. H. Arch. internat. pharmacodyn., 1969б, 181: 434.
Pirch J. H., Rech R. H. Life Sci., 1968a, 7: 173.
Pirch J. H., Rech R. H. Psychopharmacologia, 1968б, 12: 115.
Pirch J. H., Rech R. H., Moore K. E. Internat. J. Neuropharmacol., 1967, 6: 375.
Platt C. E., Wickens D. D. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1957, 50: 408.
Pletscher A., Steiner F. A., Voelkel A. In: Neuro-psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, 1959, 1: 138.
Plotnikoff N. Arch. internat. pharmacodyn., 1963, 145: 430.
Plotnikoff N. Life Sci., 1966a, 5: 1495.
Plotnikoff N. Science, 1966b, 151: 703.
Plotnikoff N. Psychon., Sci., 1967, 9: 141.
Plotnikoff N. In: Recent Advances in Biological Psychiatry, N Y., 1968, 10: 9.
Plotnikoff N. Psychon., Sci., 1969a, 17: 180.
Plotnikoff N. IV Internat. Congr. Pharm., Abstracts, Basel, 1969б: 297.
Pohlish K. Wschr. Psychiat. Neurol., 1928, 69: 293.
Popova E. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 11: 348.
Porsolt R. D., Joyce D., Summerfield A. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 11: 349.
Poschel B. P., Ninteman F. M. Life Sci., 1964, 3: 903.
Poschel B. P. Physiol. and Behavior, 1969, 4: 325.
Posluns D. Psychopharmacologia, 1962, 3: 361.
Powell B. J., Martin L. K., Kamano D. K. Psychol. Rep., 1965, 17: 330.
Powell B. J., Martin L. K., Kamano D. K. Psychon. Sci., 1967, 8: 303.
Praag H. M. van. Psychiatr., Neurol., Neurochirurg., 1967, 70: 361.
Pradhan S. N. Arch. internat. pharmacodyn., 1970, 183: 127.
Pradhan S. N., Beer B., Roth T., Dutta S. N. Arch. internat. pharmacodyn., 1967, 170: 264.
Pradhan S. N., Dutta S. N. Psychopharmacologia, 1970a, 17: 49.
Pradhan S. N., Dutta S. N. Neuropharmacology, 1970б, 9: 9.
Pragay E. B., Mirsky A. F., Abplanalp J. M. Psychopharmacologia, 1969, 16: 128.
Prien R. F., Wayner M. J., Kahan S. Amer. J. Physiol., 1963, 204: 488.
Prinzmetal M., Bloomberg W. J. Amer. Med. Assoc., 1935, 105: 2051.
Proctor C. D., Cho J. B. Arch. internat. pharmacodyn., 1967, 167: 54.
Proctor C. D., Potts J. L., Ashley L. G., Denefield B. A. Arch. internat. pharmacodyn., 1967, 167: 61.
Pryor G. T. Comp. Biochem. Physiol., 1968, 26: 723.
Quinn G. P., Shore P. A., Brodie B. B. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1959, 127: 103.
Quinton E. E. Psychon. Sci., 1967, 5: 417.
Randall L. O., Heise G. A., Schallek W., Bagdon R. E., Banziger R., Boris A., Moe R. A., Abrams W. B. Current Therap. Res., 1961, 3: 405.

Randall L. O., Schallek W., Heise G. A., Keith E. F., Bagdon R. E. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1960, 129: 163.
Randall L. O., Schallek W., Scheakel C., Bagdon R. E., Rieder J. Schweiz. med. Wochenschr., 1965, 95: 334.
Randrup A., Munkvad I. Acta pharmacol. et toxicol., 1964, 21: 272.
Randrup A., Munkvad I. Nature, 1966, 210: 540.
Randrup A., Munkvad I. Acta pharmacol. et toxicol., 1967, 25, suppl. 4: 62.
Randrup A., Munkvad I. Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmacologiae, 1968, 1: 18.
Randrup A., Munkvad I. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, 159: 928.
Randrup A., Munkvad I., Udsen P. Acta pharmacol. et toxicol, 1963, 20: 145.
Randrup A., Pakkenberg H. Psychopharmacologia, 1967, 11: 179.
Randrup A., Scheel-Kroch J. J. Pharmacy and Pharmacol., 1966, 18: 752.
Ray O. S. Psychopharmacologia, 1963, 4: 326.
Ray O. S. Psychopharmacologia, 1964, 6: 96.
Ray O. S. Internat. J. Neuropsychiatr., 1965a, 1: 98.
Ray O. S. Arch. internat. pharmacodyn., 1965б, 153: 49.
Ray O. S. Excerpta Med. Internat. Congr., Ser. 129, 1966: 480.
Ray O. S., Bivens L. M. Life Sci., 1965, 4: 823.
Ray O. S., Bivens L. M. Psychopharmacologia, 1966, 10: 32.
Ray O. S., Bivens L. M. Arch. internat. pharmacodyn., 1968, 172: 414.
Ray O. S., Marazzi A. S. Federat. Proc., 1962, 2: 415.
Rech R. H. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1964, 146: 369.
Rech R. H. Psychopharmacologia, 1968, 12: 371.
Rech R. H., Borys H. K., Moore K. I. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1966, 153: 412.
Rech R. H., Carr L. A., Moore K. E. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1968, 160: 326.
Rech R. H., Miller R. K. The Pharmacologist, 1968, 10, N 2, 290 abstract.
Rech R. H., Moore K. E. Brain Res., 1968, 8: 398.
Reiniš S. Activ. nerv. super., 1965, 7: 167.
Reiniš S. Nature, 1968, 220: 177.
Reiniš S., Mobbs D. R. In: Molecular Approaches to Learning and Memory. N. Y., 1967.
Reitter H. Experientia, 1957, 13: 296.
Requin S. de. Compt. rend. Soc. biol., 1966, 160: 1290.
Reventlow I. Acta pharmacol. et toxicol., 1959, 16: 136.
Revzin A. A., Spector S., Costa E. Biochem. Pharmacol., 1961, 8: 39.
Revzin A. M., Armstrong A. Life Sci., 1966, 5: 259.
Ricci G. F., Zamparo L. In: Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention, Pergamon Press, 1965, 1: 269.
Richardson A. J., Glow P. H. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1967, 63: 240.
Richelle M. Arch. internat. pharmacodyn., 1962, 140: 434.
Richelle M. J. Exp. Analysis Behav., 1969, 12: 989.
Rinaldi F., Himwich H. Arch. Neurol. and Psychiatry, 1955, 73: 396.
Roberts M. H. T., Bradley P. B. Physiol. and Behavior, 1957, 2: 389.
Roberts M. H. T., Bradley P. B. Physiol. and Behavior, 1967, 8: 389.
Robichaud R. C., Sledge K. L. Life Sci., 1969, 8: 965.

Rubustelli F. Rc. Accad. Lincei. Cl. Sci., fis. VIII, 1963, 34: 703.
Roitbak A. I. Acta Neurobiol., Exp., 1970, 30: 81.
Rosecrans J. A. Physiol. and Behavior, 1970a, 5: 453.
Rosecrans J. A. Europ. J. Pharmacology, 1970б, 9: 379.
Rosecrans J. A., Dren A. T., Domino E. F. Internat. J. Neuropharmacol., 1968, 7: 127.
Rosecrans J. A., Sheard M. H. Europ. J. Pharmacol., 1969, 6: 197.
Rosenblatt F., Farrow J. T., Rhine S. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1966, 55.
Rosenzweig M. R. Amer. psychologist, 1966, 21: 321.
Rosenzweig M. R., Krech D., Bennet E. L. Science, 1956, 123: 371.
Rosič N., Bignami G. Psychopharmacologia, 1970, 17: 203.
Ross S. Acta Univ. Upsaliensis, 1967, Abstracts Uppsala Diss. Sci., 82.
Rossum J. M. van. J. Pharmacy and Pharmacol., 1963, 15: 285.
Rossum J. M. van, Hurkmans J. A. Th. M. Internat. J. Neuropharmacol., 1964, 3: 227.
Rossum J. M. van, Schoot J. B., Hurkmans J. A. Th. M. Experientia, 1962, 18: 229.
Rossum J. M. van, Simons F. Psychopharmacologia, 1969, 14: 248.
Rothballer A. B. Pharmacol. Revs, 1959, 11: 494.
Russell R. W., Watson R. H. J. Frankenhaeuser M. Scand. J. Psychol,, 1961, 2: 21.
Rutledge Ch. O., Kelleher R. T. Psychopharmacologia, 1965, 7: 400.
Sabelli H. C. Proc. IVth Argentina Psychiat. Conf., 1961: 89.
Sabelli H., Levin J., Toman J. Federat. Proc., 1961, 20: 393.
Sachs E. Psychopharmacologia, 1966a, 9: 17.
Sachs E. In: Induced amnesia. Symposium presented at the American Psychological Association. N. Y., 1966б.
Sachs E. In: Comparative Psychopathology. N. Y., 1967: 249.
Sachs E., Weingarten M., Klein N. W. Psychopharmacologia, 1966, 9: 17.
Sadowski B., Longo V. G. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1962, 14: 465.
Salmoiraghi G. G., Stefanis C. N. Arch. ital. biol., 1965, 103: 705.
Samuel G. K., Kodama J. K., Mennear J. H. Psychopharmacologia, 1965, 8: 259.
Sanghvi I., Gershon S. Life Sci., 1969, 8: 449.
Sansone M., Bovet D. Psychopharmacologia, 1969, 16: 234.
Satinder K. P., Royce J. R., Yeudall L. T. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1970, 71: 443.
Saxena A., Bhattacharya B. K., Mukerji B. Arch. internat. pharmacodyn., 1962, 140: 327.
Schaeffer B. H. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1968, 66: 188.
Schallek W., Nauta J. Federat. Proc., 1960, 19: 24.
Scheckel C. L., Boff E. Psychopharmacologia, 1964, 5: 198.
Scheckel C. L., Boff E. XVIII Internat. Congr. Psychol. Symp. 7. Biochemical Bases of Behavior, Moscow, 1966: 1.
Scheckel C. L., Boff E., Pazery L. M. Fedn. Proc. Fedn. Amer. Socs exp. Biol., 1965, 24: 195.
Scheckel C. L., Boff E., Pazery L. M. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, 159: 939.
Scheel-Krüger J. CINP, VII Congress, Abstracts. Prague, 1970, II: 386.
Scheel-Krüger J., Randrup A. Acta pharmacol. et toxicol., 1967, 25: 14.

Scheel-Krüger J., Randrup A. Brit. J. Pharmacol., 1968, 34: 217.
Scheel-Krüger J., Randrup A. J. Pharmacy and Pharmacol., 1969, 21: 403.
Scheibel M. E., Scheibel A. B. In: Reticular formation of the brain. Little Brown, Boston-Toronto, 1958: 31.
SchiØrring E., Randrup A. Internat. J. Neuropharmacol., 1968, 7: 71.
Schmidt M. J., Davenport L. W. Psychon. Sci., 1967, 7: 185.
Schou M. Fortschr.Neurol., Psychiatr. und Grenzgeb., 1969, 37: 349.
Schrold J. Psychopharmacologia, 1970, 17: 225.
Schuster C. R., Domino E. F. Pharmacologist, 1965, 7: 153.
Schwartz A. S., Cheney C. Exptl Neurol., 1965, 13: 273.
Scobie S. R., Garske G. Psychopharmacologia, 1970, 16: 272.
Scott J. P. In: Neuro-psychopharmacology. Excerpta Med. Found., N. Y., 1967: 774.
Scotti de Carolis A., Lipparini F., Longo V. G. Psychopharmacologia, 1969, 15: 186.
Seiden L. S., Carlsson A. Psychopharmacologia, 1963, 4: 418.
Seiden L. S., Carlsson A. Psychopharmacologia, 1964, 5: 178.
Seiden L. S., Hanson L. Psychopharmacologia, 1964, 6: 239.
Seiden L. S., Peterson D. D. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1968a, 159: 422.
Seiden S., Peterson D. D. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1968б, 163: 84.
Segal D. S., Cox R. H., Stern W. C. Maickel R. P. Life Sci., 1967, 6: 2567.
Selbach H. Wien. med. Wschr., 1960, 110: 264.
Senault B. J. physiol. (France), 1968, 60: 543.
Sepinwall J. Psychon. Sci., 1966, 5: 93.
Sepinwall J. J. Compar., and Physiol. Psychol., 1969, 68: 393.
Shaklee A. B. J. Genet. Psychol., 1958, 93: 59.
Sharman D. F. Brit. J. Pharmac. Chemotherap., 1966, 28: 153.
Sharov P. A. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, II: 399.
Sharp J. C., Nielson H. C., Porter P. B. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1962, 55: 192.
Sharpe L. G., Myers R. D. Exp. Brain Res., 1969, 8: 295.
Sharpless S. Psychopharmacologia, 1959, 1: 140.
Sheard M. H. Brain Res., 1967, 5: 330.
Sheard M. H. Brain Res., 1969, 15: 524.
Shepherd M., Rodnight K. Clinical Psychopharmacology, English Universities Press, 1968.
Sherwood S. L. Proc. rend. Soc. Med., 1955, 48: 855.
Shimizu A., Himwich H. E. Develop. Psychobiol., 1970, 2: 161.
Shore P. A. Pharmacol. Revs, 1966, 18: 561.
Sidman M. Science, 1955, 122: 925.
Siegal P. S., Sterling T. D. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1959, 52: 179.
Siegel R. K. Psychopharmacologia, 1967, 12: 68.
Siegel R. K. Psychol. Rec., 1968, 18: 53.
Sigg E. B. Canad. Psychiat. Assoc. J., 1959, suppl. 4: 75.
Silverman A. P. Psychopharmacologia, 1966, 10: 155.
Silvette H., Hoff E. C., Larson P. S., Haag H. B. Pharmacol. Revs, 1962, 14: 137.
Singer G., Montgomery R. B. Physiol. and Behavior, 1969, 4: 505.
Singh S. D. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1964, 58: 468.
Sivadjian M. J. Compt. rend. Acad. Sci., 1969, D268: 984.
Slangen J. L., Miller N. E. Physiol. and Behavior, 1969, 4: 543.
Sloan J. W., Brooks I. W. Psychopharmacologia, 1962, 3: 291.

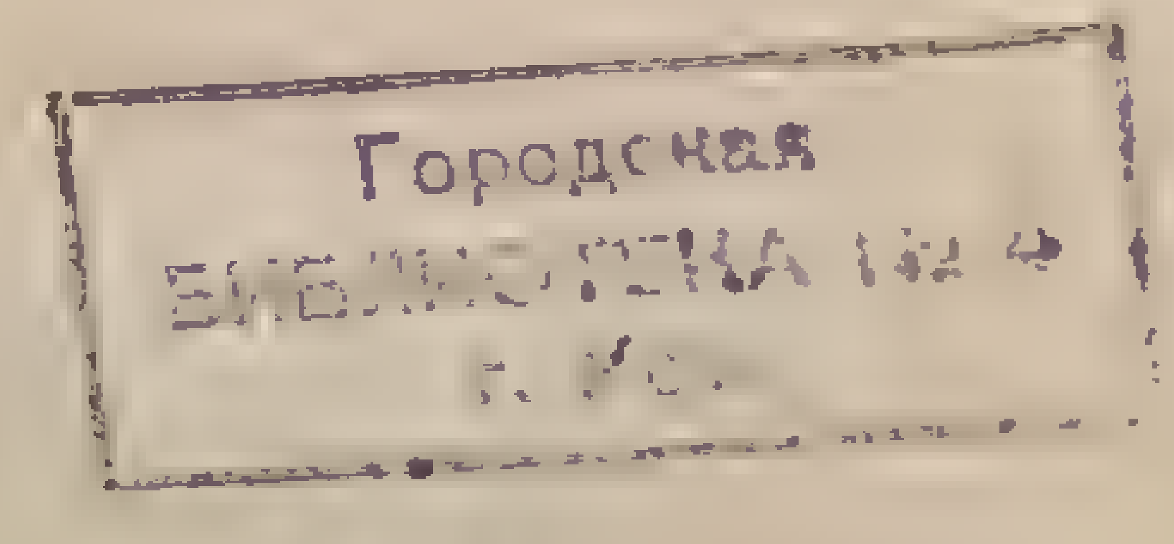
Sloan J. W., Brooks I. W., Eisenman A., Martin N. Psychopharmacologia, 1963, **4**: 261.
Small I. F., Sharpley P., Small J. G. Amer. J. Psychiatry, 1968, 125: 837.
Smith C. B. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1964, **146**: 167.
Smith C. B. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1965, **147**: 96.
Smith C. B., Dews P. B. Psychopharmacologia, 1962, 3: 55.
Smith D. E., King M. B., Hoebel B. G. Science, 1970, 167: 900.
Smith L. C., Dugal L.-P. Canad. J. Physiol., 1964, **42**: 563.
Smith R. G. Science, 1967, 155: 603.
Spector S., Sjordsman A., Udenfriend S. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1956, **117**: 136.
Smith R. P., Wagman A. I., Wagman W., Pfeiffer C. C., Riopelle A. J. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1957, **119**: 317.
Smythies J. R. Brain, 1967, **90**: 697.
Smythies J. R., Beaton J., Benington F., Morin R. D. Nature, 1970, 226: 644.
Smythies J. R., Bradley R. J., Johnston V. S. Nature, 1967, 215: 1179.
Snyder S. H., Faillace L., Hollister L. Science, 1967, 158: 669.
Sofia R. Life Sci., 1969, 8: 705.
Sokolov E. N. In: CNS and behavior, III. N. Y., 1960: 187.
Solomon R. L., Wynne L. C. Amer. Psychologist, 1950, 5: 264.
Solomon R. L., Wynne L. C. Psychol. Revs, 1954, **61**: 353.
Solyom L., Beaulieu C., Enesco H. E. Psychon. Sci., 1966, 6: 341.
Solyom L., Enesco H. E., Beaulieu C. J. Gerontol., 1967, 22: 1.
Solyom L., Enesco H. E., Beaulieu C. J. Psychiat. Res., 1968, 6: 175.
Sommer S. R., Novin D., Le Vine M. Science, 1967, **156**: 983.
Soulairac A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, **157**: 934.
Soumereu-Mourat B., Cardo B. Psychopharmacologia, 1968, 12: 258.
Souškova M., Benešova O., Roth Z. Psychopharmacologia, 1964, 5: 447.
Souškova M., Bohdanečký Z. Physiol. bohemoslov., 1965, 14: 191.
Spector S., Shore P. A., Brodie B. B. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1960, 128: 15.
Spector S., Sjordsman A., Udenfriend S. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1965, **147**: 86.
Spehlman R., Kapp H. Arch. ges. Physiol., 1961, **274**: 37.
Spengler I. Med. Monatsschr., 1963, **17**: 710.
Squire L. R. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, **69**: 69.
Stark P., Fuller R. W., Hartley L. W., Schaffer R. J., Turk J. A. Life Sci., 1970, **9**: 41.
Stark P., Henderson J. K. CINP, VII Congress, Abstracts, Prague, 1970, 2: 418.
Stark P., Totty C. W. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1967, **158**: 272.
Stark P., Totty C. W., Turk J. T., Henderson J. K. Amer. J. Physiol., 1968, **214**: 463.
Stein D. G., Brink J. J., Patterson A. H. Life Sci., 1968, **7**: 147.
Stein D. G., Chorover S. L. Physiol. and Behavior, 1968, **3**: 787.
Stein D. G., Kimble D. P. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1966, **62**: 243.
Stein L. In: Recent Advances in Biological Psychiatry, N. Y., 1962a, IV: 27.

Stein L. In: Psychosomatic Medicine, Philadelphia, 1962b, 36.
Stein L., Ray O. S. Nature, 1960, 188: 1199.
Stein L., Seifter J. Pharmacologist, 1960, 2: 70.
Stein L., Seifter J. Science, 1961, 134: 286.
Stein L., Seifter J. Amer. J. Physiol., 1962, 202: 751.
Steiner W. G., Himwich H. E. Science, 1962, 136: 873.
Stevens D., Resnik O., Krus D. M. Life Sci., 1967, 6: 2215.
Stevens D., Tapp J. Psychol. Rep., 1966, 18: 286.
Stevens J. R., Chul Kim, MacLean P. D. Arch. Neurol., 1961, 4: 47.
Stewart C. N. Dissert. Abstracts, 1963, 24: 860.
Stitzer M., Morrison J., Domino E. F. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1970, 171: 166.
Stolk J. M., Rech R. H. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1967, 158: 140.
Stone E. A., DiCara L. V. Life Sci., 1969, 8: 433.
Stone G. C. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1960, 53: 33.
Stone G. C. Psychopharmacologia, 1964, 6: 245.
Stone G. C. Psychopharmacologia, 1965, 7: 283.
Stowe F. R., Miller A. T. Experientia, 1957, 13: 114.
Stratton L. O., Petrinovich L. Psychopharmacologia, 1963, 5: 47.
Stretch R., Blackman D., Alexander D. J. Exptl. Analysis Behav., 1966, 9: 389.
Stretch R., Blackman D. E., Bradley R. J. Nature, 1967, 216: 92.
Stretch R., Sidman N. J. Exptl. Analysis Behav., 1967, 10: 485.
Stretch R., Skinner N. Psychopharmacologia, 1969, 16: 89.
Stumpf Ch. In: Neuro-psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, 1964, 3: 241.
Stumpf Ch. Internat. Rev. Neurobiol., 1965, 8: 77.
Sudak H. S., Maas J. W. Science, 1964, 146: 418.
Summerfield A. Brit. Med. Bull., 1964, 20: 70.
Sved S. Laval. méd., 1966, 37: 243.
Szekely J., Domotor I., Koo E., Stock I. Kiserl. orvostud., 1964, 16: 423.
Taber R. Y., Benuazizi A. Psychopharmacologia, 1966, 9: 382.
Tabushi K., Himwich H. E. Psychopharmacologia, 1969, 16: 240.
Taeschler M., Weidman H., Cerletti A. Helv. physiol. et pharmacol. acta, 1960, 18: 43.
Talland G. A. Psychon. Sci., 1966, 6: 493.
Talland G. A., McGuire M. T. Psychopharmacologia, 1967, 10: 445.
Talland G. A., Quarton G. C. Psychopharmacologia, 1965, 8: 241.
Taylor K. M., Laverty R. Europ. J. Pharmacol., 1969, 8: 296.
Tedeschi R. E., Tedeschi D. H., Mucha A., Cook L., Mattis P., Fellows E. I. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1959, 125: 28.
Tenen S. S. Psychopharmacologia, 1967, 10: 204.
Terrace H. S. Science, 1963, 140: 318.
Theobald W., Buch O., Kunz H. A., Krupp P., Stenger E. G., Heimann H. Arztneimittel Forsch., 1968, 18: 311.
Thomas H. F., Stone C. P. J. Psychol. (Engl.), 1952, 33: 127.
Thomson C., McGaugh J. L., Smith C., Hudspeth W., Westbrook W., Canad. J. Physiol., 1961, 15: 69.
Thompson R. W., Knudson G. R. Psychon. Sci. 1968, 11: 155.
Thompson T. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1961, 54: 398.
Thompson T., Schuster C. R. Behavioral pharmacology. Englewood Cliffs, N. Y., Prentice Hall, 1968.
Thompson T., Trombley. J., Luke D., Lott D. Psychopharmacologia, 1970, 17: 182.

Thorpe W. H., Davenport D. Animal Behavior, 1966, Suppl. 1.
Tissot R. L. Encéphale, 1961, 50: 180.
Tissot R. In: Progress in Brain Res., Sleep Mechanisms, Elsevier, Amsterdam, 1965, 18: 175.
Torchiana M. L., Porter C. C., Stone C. A., Hanson H. M. Biochem. Pharmacol., 1970, 19: 1601.
Torda E. Brain Res., 1967, 6: 371.
Toru M., Hingtgen I. N., Aprison M. H. Life Sci., 1966, 5: 181.
Tračzyk W. Bull. Acad. polon. sci., 1959, 7: 421.
Tračzyk W. Internat. J. Neuropharmacol., 1964, 3: 261.
Tripod M., Bein A., Meier R. Arch. internat. pharmacodyn., 1954, 96: 406.
Tsou K. Act. Physiol. Sinica, 1963, 26: 143.
Udenfriend S., Bogdanski D. F., Weissbach H. In: Metabolism of the nervous system, 1957: 566.
Umemoto M., Kido R. Japan. Psychol. Res., 1967, 9: 14.
Ungar G. Persp. in Biol. Med., 1968, 11: 217.
Ungar G. IV Internat. Congr. Pharm., Abstracts, Basel, 1969: 300.
Ungar G., Galvan L., Clark R. H. Nature, 1968, 217: 1259.
Ungerstedt U., Butcher L. L., Butcher S. G., Andén N. E., Fuxe K. Brain Res., 1969, 14: 461.
Uyeno E. T. Internat. J. Neuropsychiat., 1967a, 3: 188.
Uyeno E. T. Arch. internat. pharmacodyn., 1967b, 169: 66.
Uyeno E. T. Internat. J. Neuropharmacol., 1969, 8: 245.
Uyeno E. T. Arch. internat. pharmacodyn., 1970, 184: 389.
Uyeno E. T., Benson W. M. Psychopharmacologia, 1965, 7: 20.
Uyeno E. T., Otis L. S., Mitoma Ch. Communications in Behavioral Biology, 1968, 1: 83.
Vaillant G. E. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 1964, 248: 406.
Vaillant G. E. J. Pharmacol and Exptl Therap., 1967, 157: 636.
Valzelli L. Advances in Pharmacology, 1967, 5: 79.
Valzelli L. Psychopharmacologia, 1969, 15: 232.
Valzelli L., Giacalone E., Garattini S. Europ. J. Pharmacol., 1967, 2: 144.
Vaneček H., Votava Z. Physiol. Bohemoslkven, 1956, 5: 460.
Verhave T. J. Exptl. Analysis Behav., 1959, 2: 117.
Verhave T., Owen J. E. Robbins E. B. Arch. internat: pharmacodyn., 1958a, 116: 45.
Verhave T., Owen J. E., Jr., Robbins E. B. Psychol., Rep., 1957, 3: 421.
Verhave T., Owen J. E., Jr., Slater O. H. In: Psychopharmacol., N. Y., 1958б, 267.
Vermier V. G. Diseases Nervous System, 1961, 22: 7.
Vogel J. R., Hughes R. A., Carlton P. L. Psychopharmacologia, 1967, 10: 409.
Vojtěchowský M. Acta psychiatr. scand., 1958, 33: 514.
Vojtěchovský M. Acta psychiatr. et neurol. scand., 1961, 33: 268.
Vojtěchovský, M., Krus D., Grof S., Vitek V., Rysanek K., Kunz K., Skála J. In: Anticholinergic drugs. Progress in Brain Research, Elsevier, Amsterdam, 1968, 28: 86.
Vojtěchovský M., Krus D., Soukupova B., Safratova V.

IV Internat. Congr. Pharmacol. Abstracts, Basel, 1969: 302.
Vojtěchovský M., Vítek V., Rysánek K. Arzneimittell — Forscn., 1906, 16: 240.
Volicer L. Internat. J. Neuropharmacol., 1969, 8: 361.
Voronin L. G., Napalkov A. V. In: Psychopharmacological Methods. Oxford, Pergamon Press, 1963: 182.
Votava Z., Benešova O., Bohdanecký Z., Metyš J., Metišova J. Postery hig. i med., doswiadcz., 1964, 18: 925.
Votava Z., Benešova O., Metyšova I., Souškova M. In: Psychopharmacological Methods, Oxford, Pergamon Press, 1963: 31.
Wada J. A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96: 227.
Wada J. A., McGeer E. G. Arch. Neurol., 1966, 14: 129.
Wada J. A., Wrinch J., Hill D., McGeer P. Z., McGeer E. G. Arch. Neurol., 1963, 9: 68.
Wagner A. R., Carder J. B., Beatty W. R. Psychon. Sci., 1966, 4: 33.
Waller M. B., Morse W. H. J. Exptl. Analysis Behav., 1963, 6: 125.
Wanner H. U., Baettig K. Psychopharmacologia, 1965, 7: 182.
Warburton D. M. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1969, 68: 56.
Warburton D. M., Russel R. W. Pnysiol. and Behavior, 1968, 3: 61.
Waser P. G. In: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Publication of the U. S. Dept of Health, 1967: 419.
Way E. L., Loh H. H., Shen F. H. Science, 1968, 162: 1290.
Weckowicz T. In: Hallucinogens, Academic Press, N. Y.— L., 1967: 580.
Weil-Malherbe H. In: Adrenergic mechanisms. Ciba Foundation symposium. L., Churchill., 1960: 421.
Weischer M. L. Psychopharmacologia, 1969, 15: 245.
Weiss B., Laties V. G. Pharmacol. Revs, 1962, 14: 1.
Weiss B., Laties V. G. Ann. Rev. pharmacol., 1969, 9: 297.
Weissman A. J. Exptl. Analysis Behav., 1959, 2: 271.
Weissman A. Arch. internat. pharmacodyn., 1965, 154: 122.
Weissman A. Internat. Rev. Neurobiol., 1967, 10: 167.
Weissman A., Koe B. K. Life Sci., 1965, 4: 1037.
Weissman A., Koe B. K. Psychopharmacologia, 1967, 11: 282.
Weissman A., Koe B. K., Tenen S. S. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1966, 151: 339.
Weitzman E. D., McGregor P., Moore C., Jacoby J. Life Sci., 1969, 8: 751.
Weitzman E. D., Rapport M. M., McGregor P., Jacoby J. Science, 1968, 160: 1361.
Welch A. S., Welch B. L. Biochem. Pharmac., 1968, 17: 699.
Whishaw I. Q., Cooper R. M. Physiol. and Behavior, 1970, 5: 647.
White O. A., Suboski M. D. Psychopharmacologia, 1969, 16: 25.
White R. P. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., N.-Y., 1956, 9: 113.
Whitehouse J. M. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1964, 57: 13.
Whitehouse J. M. Psychopharmacologia, 1966, 9: 183.
Whitehouse J. M., Lloyd A. I., Tifer S. A. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1964, 58: 475—476.
Whitty C. W. M. Modern Trends in Neurology, 1962, 3: 314.
Wiener N., Deutsch J. A. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1968, 66: 613.
Wikler A. Amer. J. Psychiatry, 1948, 105: 329.

Wikler A., Masserman J. H. Arch. Neurol. and Psychiatry, 1943, 50: 40.
Williams G., O'Brien C. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1937, 23: 457.
Williamson A., Schweet R. J. Molecular biol., 1965, 11: 358.
Wilson R. E., Shagass C. J. Nervous and Mental Diseases, 1964, 138: 277.
Wimer R. E. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1968, 65: 340.
Windle W. F., Gammermeyer J. Science, 1958, 127: 1503.
Winter C. A., Flataker L. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1956, 92: 285.
Winter C. A., Flataker L. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1957, 119: 194.
Winterstein H. Pharmacol. Revs, 1961, 13: 71.
Wise C. D., Stein L. Science, 1969, 163: 299.
Wolthuis O. L. Arch. internat. pharmacodyn., 1969, 182: 439.
Woods J. H. Federat. Proc., 1969, 28: 511.
Woods L. A. In: Pharmacology in Medicine. N. Y., 1958: 220.
Wooley D. W. Science, 1962, 136: 330.
Wortington A. G., Macmillan M. B. Psychon. Sci., 1966, 5: 298.
Wraight K. B., Weldon E., Gupta B. D., Holland H. C. Animal Behavior, 1967, 15: 287.
Wurtman R. J., Frank M. M., More W. H., Dews P. B. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1959, 127: 281.
Wuttke W. Psychopharmacologia, 1970, 17: 70.
Xhenseval B. Compt. rend. Soc. biol., 1965, 159: 2088.
Xhenseval B., Richelle M. Internat. J. Neuropharmacol., 1965, 4: 1.
Yagi B. Ann. Animal Psychology, 1963, 13: 37.
Yamamoto K., Domino E. F. Internat. J. Neuropharmacol., 1967, 6: 357.
Yarmolinsky M. B., de la Haba C. L. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1959, 45: 1721.
Yen H. C. Y., Krop S., Mendez H. C., Katz M. H. Pharmacology, 1970, 3: 32.
Yen H. C. Y., Stanger L., Millman N. Arch. internat. pharmacodyn., 1959, 123: 179.
Young R. D. Science, 1964, 143: 1055.
Zelman A., Kabat L., Jacobson R., McConnell J. V. Worm. Run. Dig., 1963, 5: 14.
Zerbolio D. J. Psychon. Sci., 1967, 9: 411.
Zetler G., Otten U. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol., 1969, 264: 32.
Zippel H. P., Domagu G. F. Experientia, 1969, 25: 938.
Zoni G., Banfi S. Farmaco Ed. sci., 1970, 25: 177.
Zucker J. J. Compar. and Physiol. Psychol., 1965, 60: 344.
Zucker J., McCleary R. A. Psychon. Sci., 1964, 1: 387.



ОГЛАВЛЕНИЕ

РОСТИСЛАВ ЮЛЬЯНОВИЧ ИЛЬЮЧЕНОК

ФАРМАКОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ И ПАМЯТИ

Ответственный редактор
Абрам Донович Слоним

Редактор *Н. Ф. Промашкова*
Художественный редактор *В. И. Шумаков*
Художник *А. А. Заплавный*
Технический редактор *Т. К. Овчинникова*
Корректоры *Н. Н. Тясто, Я. М. Мочалов*

Сдано в набор 21 мая 1971 г. Подписано в печать 25 января 1972 г. МН 01539. Бумага $60 \times 84^1/_{16}$, 14 печ. л., 14 уч.-изд. л. Тираж 4600 экз. Заказ № 48. Цена 1 р. 19 к.

Издательство «Наука», Сибирское отделение. Новосибирск-99, Советская, 18.
4-я типография издательства «Наука», Новосибирск-77, Станиславского, 25.



Цена 1 р. 19 к.

ФАРМАКОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ И ПАМЯТИ

